



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ  
OLAN ÇOCUK HASTALARDA AŞI  
SEROLOJİSİNİ ETKİLEYEN  
ETMENLERİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurefşan BİLGİN

Antalya 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP

FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ  
OLAN ÇOCUK HASTALARDA AŞI  
SEROLOJİSİNİ ETKİLEYEN  
ETMENLERİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurefşan BİLGİN

Tez Danışmanı: Dr. Öğrt. Üyesi Sevtap  
VELİPAŞAOĞLU

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya 2022

## TEŞEKKÜR

Fakülte öğrenciliğim, pediatri uzmanlığım ve tezimin yazım süresince engin bilgi ve deneyimi, eşsiz öğreticiliği ile bana her zaman ışık olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Öğretim Üyesi Dr. Sevtap VELİPAŞAOĞLU' na sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Fakülte hastanemizde hematopoetik kök hücre naklini başarılı bir şekilde yürüten ve hastaların nakil sürecinde immünolojik açıdan takiplerini yapan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na ve Çocuk Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı'na çalışmamıza katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bana kattıkları her şey için minnettar olduğum tüm değerli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Asistanlık yolculuğumda bilgileri, destekleri ve iyi niyetleri ile yanımda olan Dr. Gizem ARACI, Dr. Hilmi BAYIRLI, Dr. Hürrem OMAÇ ve Dr. Pelin ÜRKÜT' e teşekkür ediyorum.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan ve dosttan çok ikinci ailem olan, hayatımda hep özel bir yere sahip olacak Dr. Burcu ULUÇAY ve İsmet ULUÇAY'a çok teşekkür ediyorum.

Koşulsuz sevgileri ve destekleri sayesinde bugünlere ulaşmamı sağlayan, her daim başarabileceğim konusunda yüreklendirerek elimden tutan ve bu hayattaki en büyük şanslarım olan canım annem, babam ve kardeşlerim Nazife ve Ahmet'e, hayatımıza girmesi ile dünyamızı renklendiren can parçam, yeğenim Yağız'ıma en içten ve en büyük şükranlarımı sunuyorum...

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....                                                                                                   | i   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                                                                | iii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                                               | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                                                               | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                                                               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                                              | 3   |
| 2.1. Aşı ve Bağışıklama Tanımı .....                                                                                | 3   |
| 2.2. Aşı İmmünolojisi.....                                                                                          | 4   |
| 2.2.1. Doğal (Kalıtsal) Bağışıklık.....                                                                             | 4   |
| 2.2.2. Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık .....                                                                        | 5   |
| 2.3. Aşı Yanıtını Etkileyen Faktörler .....                                                                         | 7   |
| 2.3.1. Aşıya Ait Etmenler .....                                                                                     | 7   |
| 2.3.2. Bireye Ait Etmenler .....                                                                                    | 8   |
| 2.3.3. Sağlık Sistemine Ait Etmenler .....                                                                          | 9   |
| 2.3. Aşı Tipleri.....                                                                                               | 9   |
| 2.3.2. Canlı Aşılar.....                                                                                            | 9   |
| 2.3.3. Cansız (İnaktif) Aşılar .....                                                                                | 10  |
| 2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....                                                                              | 11  |
| 2.4.2. Tanım .....                                                                                                  | 11  |
| 2.4.3. Kök Hücre Kaynakları .....                                                                                   | 12  |
| 2.4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri.....                                                                  | 13  |
| 2.4.5. Hazırlama Rejimleri .....                                                                                    | 13  |
| 2.4.6. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) Profilaksisi .....                                                        | 14  |
| 2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Rekonstitüsyon.....                                                 | 15  |
| 2.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Yeniden Bağışıklama Protokolleri .....                                    | 17  |
| 2.7. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Hastanemizde Yanıtı Değerlendirilebilen Aşılar..... | 21  |
| 2.7.1. Hepatit A Aşısı .....                                                                                        | 21  |
| 2.7.2. Hepatit B Aşısı .....                                                                                        | 23  |
| 2.7.3. Kızamık Aşısı .....                                                                                          | 26  |
| 2.7.4. Kızamıkçık Aşısı:.....                                                                                       | 29  |
| 2.7.5. Kabakulak Aşısı:.....                                                                                        | 30  |

|        |                                             |    |
|--------|---------------------------------------------|----|
| 2.7.6. | Suçiçeği Aşısı: .....                       | 31 |
| 3.     | GEREÇ VE YÖNTEM .....                       | 34 |
| 3.1.   | Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....     | 34 |
| 3.2.   | Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....        | 34 |
| 3.3.   | Aşı Uygulamaları ve Serolojik Yanıtlar..... | 34 |
| 3.4.   | İstatiksel Yöntemler .....                  | 36 |
| 3.5.   | Etik Kurul Onayı.....                       | 36 |
| 4.     | BULGULAR.....                               | 37 |
| 4.1.   | Hepatit A Aşısı .....                       | 46 |
| 4.2.   | Hepatit B Aşısı .....                       | 49 |
| 4.3.   | Kızamık Aşısı .....                         | 53 |
| 4.4.   | Kızamıkçık Aşısı.....                       | 57 |
| 4.5.   | Kabakulak Aşısı.....                        | 60 |
| 4.6.   | Suçiçeği Aşısı .....                        | 64 |
| 5.     | TARTIŞMA.....                               | 68 |
| 6.     | SONUÇ.....                                  | 77 |
| 7.     | ÖZET .....                                  | 78 |
| 8.     | ABSTRACT.....                               | 80 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                |                                                       |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>ALL</b>                     | Akut Lenfoblastik Lösemi                              |
| <b>ALS</b>                     | Absolü Lenfosit Sayısı                                |
| <b>AML</b>                     | Akut Miyeloid Lösemi                                  |
| <b>Anti-Hbs</b>                | Hepatit B yüzey antikoru                              |
| <b>ASBMT</b>                   | American Society for Blood and Marrow Transplantation |
| <b>ATG</b>                     | Anti-Timosit Globulin                                 |
| <b>BCG</b>                     | Bacillus Calmette-Guerin aşısı                        |
| <b>CDC</b>                     | Centers for Disease Control and Prevention            |
| <b>CLR</b>                     | C tipi Lektin Reseptörleri                            |
| <b>DaBT</b>                    | Difteri- Asellüler Boğmaca- Tetanos aşısı             |
| <b>DNA</b>                     | Deoksiribo Nükleik Asit                               |
| <b>EBMT</b>                    | European Society for Blood and Marrow Transplantation |
| <b>GVHD</b>                    | Graft Versus Host Disease                             |
| <b>HAV</b>                     | Hepatit A Virüs                                       |
| <b>HBV</b>                     | Hepatit B Virüs                                       |
| <b>HIV</b>                     | Human Immunodeficiency Virus                          |
| <b>Hib</b>                     | Haemophilus influenzae Tip b                          |
| <b>HKHN</b>                    | Hematopoetik Kök Hücre Nakli                          |
| <b>HLA</b>                     | Human Leucocyte Antigen                               |
| <b>HLH</b>                     | Hemofagositik Lenfhistiositoz Hastalığı               |
| <b>HPV</b>                     | Human Papilloma Virus                                 |
| <b>IDSA</b>                    | Infectious Diseases Society of America                |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b> | İnterferon Gama                                       |
| <b>Ig</b>                      | İmmunglobulin                                         |
| <b>IPA</b>                     | İnaktif Polio Aşısı                                   |

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| <b>KKK</b>  | Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı          |
| <b>KKKS</b> | Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Suçiçeği Aşısı |
| <b>KPA</b>  | Konjuge Pnömonokok Aşısı                    |
| <b>MDS</b>  | Miyelodisplastik Sendrom                    |
| <b>MHC</b>  | Major Histocompatibility Complex            |
| <b>MMF</b>  | Mikofenolat Mofetil                         |
| <b>mRNA</b> | Messenger Ribonükleik Asit                  |
| <b>NK</b>   | Natural Killer                              |
| <b>NLR</b>  | Nod Like Receptors                          |
| <b>OPA</b>  | Oral Polio Aşısı                            |
| <b>PRR</b>  | Pathogen Recognition Receptors              |
| <b>SSPE</b> | Subakut Sklerozan Panensefalit              |
| <b>TBI</b>  | Total Body Irradiation                      |
| <b>TCR</b>  | T Cell Receptors                            |
| <b>Tdap</b> | Tetanoz-Difteri-Asellüler Boğmaca aşısı     |
| <b>VZV</b>  | Varisella Zoster Virüs                      |

## TABLORAR DİZİNİ

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2. 1. Hematopoetik kök hücre alıcılarının bağışıklanması.....                                                    | 19 |
| Tablo 4. 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri                                                                | 38 |
| Tablo 4. 2. Hematopoetik kök hücre nakli süreciyle ilgili değişkenler                                                  | 39 |
| Tablo 4. 3. Donörlerin hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroloji sonuçları             | 41 |
| Tablo 4. 4. Alıcının Transplantasyon Öncesi Aşılama Durumu                                                             | 42 |
| Tablo 4. 5. Laboratuvar değerleri ve aşılama başlama zamanları                                                         | 44 |
| Tablo 4. 6. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası primer aşılama tamamlandığında gözlenen serolojik yanıt oranları      | 45 |
| Tablo 4. 7. HAV aşısı serolojik yanıt dağılımı                                                                         | 46 |
| Tablo 4. 8. Hepatit A aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin birincil aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı          | 47 |
| Tablo 4. 9. HBV aşısı serolojik yanıt dağılımı                                                                         | 50 |
| Tablo 4. 10. Hepatit B aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin birincil aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı         | 51 |
| Tablo 4. 11. Kızamık aşısı serolojik yanıt dağılımı                                                                    | 54 |
| Tablo 4. 12. Kızamık aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı            | 54 |
| Tablo 4. 13. Kızamıkçık aşısı serolojik yanıt dağılımı                                                                 | 57 |
| Tablo 4. 14. Kızamıkçık aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı | 58 |
| Tablo 4. 15. Kabakulak serolojik yanıt dağılımı                                                                        | 61 |
| Tablo 4. 16. Kabakulak aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı  | 61 |
| Tablo 4. 17. Suçiçeği serolojik yanıt dağılımı                                                                         | 64 |
| Tablo 4. 18. Suçiçeği aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı   | 65 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2. 1. İmmun Yanıtın Oluşmasında Hücresel ve Hümorale Bağışıklık Sistemi (Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology isimli kaynaktan uyarlanmıştır) (10).....  | 6  |
| Şekil 2. 2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Rekonstitüsyon (Bosch, Mark; Khan, Faisal M. Storek, Jan Current Opinion in Hematology isimli kaynaktan uyarlanmıştır) (40) ..... | 16 |



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücreler; kemik iliğinde, kordon kanında veya periferik kanda bulunan, kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde bir yöntem olarak son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tedavisinde kullanılan hastalıklara malignite (akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, lenfoma vb.) , aplastik anemi ( miyelodisplastik sendrom, Fanconi aplastik anemisi, Diamond- Blackfan anemisi vb.), immun yetmezlik ve disregülasyon, hemoglobinopati (talasemi, orak hücre anemisi) ve metabolik hastalıklar örnek verilebilir.

Hematopoetik kök hücre nakli alanındaki yeni gelişmeler (kök hücre kaynağı, hazırlama rejimindeki yeni uygulamalar, monoklonal antikorların kullanımı vb.) ile HKHN'ye bağlı komplikasyonlar ve ölüm oranları önemli derecede azalmıştır.

Hematopoetik kök hücre naklinde doku reddini azaltmak için uygulanan protokoller kişinin daha önceki aşılamlarına ait bağışıklık belleğini de etkilemektedir. Bu nedenle HKHN hastaları vericinin ya da alıcının daha önceki aşılama durumuna bakılmaksızın nakil sonrası dönemde yeniden aşılanmaktadır. Bu hastalara uygulanacak olan yeniden bağışıklama programı aşı ile önlenabilir hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hasta grubunun çok değişkenli olması (altta yatan hastalık, kök hücre kaynağı, hazırlama programı, alıcı ve vericinin bağışıklama durumu, graft versus host hastalığı (GVHD) durumu vb.) nedeniyle standart bağışıklama programı oluşturmak oldukça güçtür. İdeal bağışıklama programının oluşturulabilmesi için her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Bu araştırmada ideal bağışıklama programının oluşmasına katkı sağlamak adına Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde HKHN

olan çocuk hastalarda aşı serolojisini etkileyen etmenlerin bulunması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aşı ve Bağışıklama Tanımı

Canlılarda belirli bir hastalığa neden olan mikrobiyolojik etkene karşı aktif olarak bağışıklık geliştirmek için bir mikroorganizmanın tümünü canlı güçsüzleştirilmiş halde, ölü halde veya yalnızca belirli antijenik kısımlarını içerecek halde üretilmiş biyolojik aktif maddelere aşı; bu bileşimin farklı yollardan vücuda verilerek bağışıklık sisteminin etkene karşı hazırlıklı hale getirilmesine ise aktif bağışıklama denir (1).

Aşı ile bağışıklamadaki temel hedefler; mikroorganizmanın neden olduğu hastalığı önlemek, hastalığın ciddi seyretmesini veya ölümlle sonuçlanmasını önlemek ve hastalığın toplum içindeki yayılımını önlemektir (2). Aşı ile korunulan hastalığın, aşının ve aşılanan bireyin özelliklerine göre değişebilen oranlarda bu hedeflerin bazılarına ya da tümüne ulaşılabilir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından aşı ile önlenabilir hastalıkların mortalite ve morbiditesini azaltmak amacıyla 1974 yılında dünya genelinde Genişletilmiş Bağışıklama Protokolü geliştirilmiş olup ülkemizde de 1981 yılından itibaren uygulanmaya başlanmıştır (3). Ulusal bağışıklama programı yıllar içinde gelişerek bugün 13 ayrı etkenin neden olduğu enfeksiyonları (boğmaca, çocuk felci, difteri, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kızamık, kızamıkçık, hemofilus influenza tip b, pnömokok, suçiçeği, tetanos, verem) önlemeye yönelik güncel programa ulaşılmıştır.

## 2.2. Aşı İmmünolojisi

Aşılama ile sağlanan korunmanın ortaya çıkma ve uzun erimde sürmesini sağlayan düzeneklerin anlaşılması için öncelikle bağışıklık sisteminin temel özelliklerini gözden geçirmek gerekir.

Bağışıklık sistemi, vücudun enfeksiyonlar ve diğer bazı hastalıklarla savaşmasına yardımcı olan molekül, hücre, doku ve organlardan oluşan karmaşık bir ağıdır. İnsan vücudu patojenlere karşı pek çok farklı mekanizma ile koruma sağlar. Bu mekanizmalar birbiri ile bağlantılı iki temel savunma sistemine ayrılabilir. Bu temel sistemlerden ilki Doğal (Kalıtsal) bağışıklık ikincisi ise Edinsel (Kazanılmış) bağışıklık sistemidir(4).

### 2.2.1. Doğal (Kalıtsal) Bağışıklık

Doğal bağışıklık vücuda giren patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Patojenle karşılaşma sonrası kısa sürede aktif hale gelir fakat oluşan yanıt patojene özgü değildir ve hafıza oluşturmaz. Aşı uygulaması sonrası vücuda giren aşı antijeni ilk olarak doğal bağışıklık sisteminin hücreleri ile karşılaşır. Antijenin vücuda yabancı (patojen) olduğunu tanıyan reseptörler ( pathogen recognition receptors; PRR) sayesinde aşı antijeni fagositer hücreler içerisine alınır. Bu reseptörlere örnek olarak C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) ve Nod benzeri reseptörler (NLR'ler) verilebilir (5). Aşı antijeni reseptörler dışında dendritik hücrelerde olduğu gibi endositoz/pinositoz yoluyla da fagositer hücrelerin içine alınabilir (6).

Fagositik hücrenin aktivasyonu sonucunda ortama salınan sitokinler, kemokinler gibi mediyatörler sayesinde bağışıklık sisteminin diğer hücreleri de inflamasyon bölgesine çağırılır. Bağışıklık sisteminin diğer hücrelerince tanınmasını sağlamak amacıyla alınan antijen parçalanarak hücre yüzeyinde sunulur. Bu sunum MHC (major

histocompatibility complex) ile olur. Başışıklık hücreleri ve enfekte olan diğér hücrelerde, antijenlerin hücre içinde proteozomlarda parçalanmasıyla ortaya çıkan peptitler MHC I (major histocompatibility class I) ile sunulurken; endositoz yolu ile alınan antijenler ise lizozomal veziküllerde parçalanarak MHC II (major histocompatibility class II) ile sunulur (6).

İlerleyen süreçte dendritik hücre bulunduğu bölgeyi drene eden lenf düğümüne taşınır. Burada aşı antijeninin MHC molekülleri tarafından dendritik hücre üzerinde sunumu, T hücre reseptörü (TCR) yoluyla T hücrelerini aktive eder (7).

### **2.2.2. Edinsel (Kazanılmış) Başışıklık**

Edinsel ( kazanılmış) başışıklık, doğal başışıklığa göre yanıtı daha geç ortaya çıkan fakat antijene özgün yanıt oluşturan, sahip olduğu bellek özelliğı sayesinde antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve daha güçlü yanıt verme özelliğine sahip olan sistemdir. Bu sistemde görevli olan hücreler ise T ve B lenfositlerdir (4).

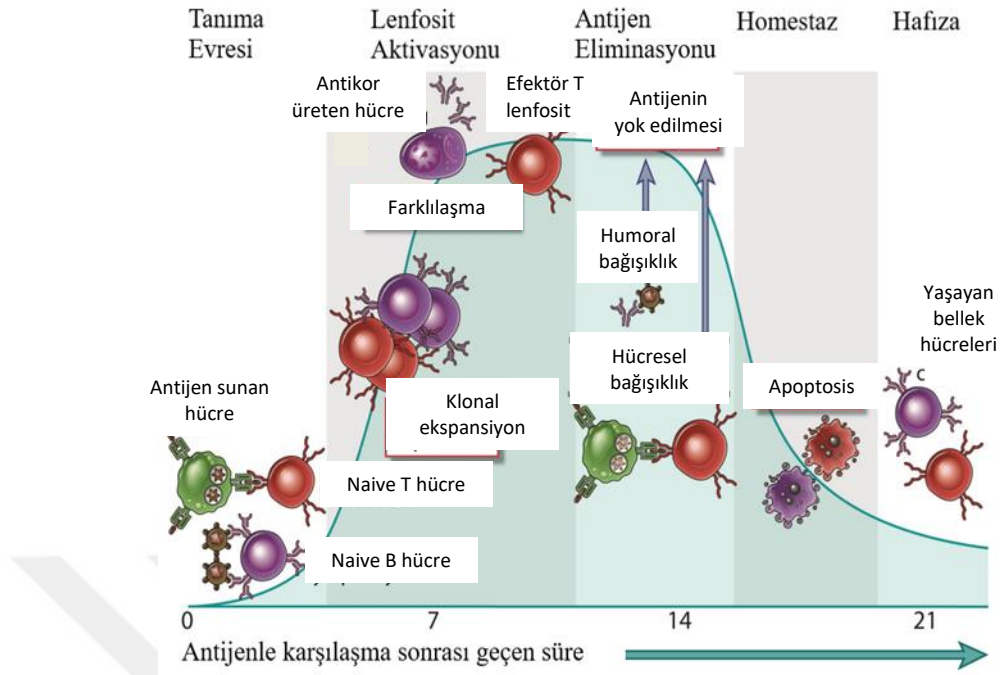
T hücrelerin etkin hücreler olarak görev aldıkları savunma hücresel immünite olarak adlandırılır. Farklı türlerde hücre içi mikroorganizmaları yok etmek için oluşturulmuş iki tip hücresel immün reaksiyon vardır.  $CD4^+$  T hücreler; lökosit aktivasyonu ve fagositoz ile patojenin hücre içinde öldürölmesini sağılayan sitokinleri üretirler.  $CD8^+$  sitotoksik T hücreleri ise sitoplazmada veya çekirdekte mikrobiyal protein içeren her türlü hücreyi öldürerek enfeksiyonu ortadan kaldırır(8).  $CD4^+$  yardımcı T hücreleri MHC-II molekülleri ile sunulan antijenleri algılarken  $CD8^+$  sitotoksik T lenfositler MHC-I ile sunulan antijenleri algılar.  $CD4^+$  yardımcı T hücreleri sitokinler ile iki farklı yanıtı yönelirler ki bunlar Th1 ve Th2'dir (6). Th1 yolağında hücreler tarafından  $CD8^+$  T hücrelerinin aktivasyonuna neden olan IL-2 ve makrofaj, doğal katil (natural killer; NK) hücrelerinin aktivasyonuna neden olan IFN- $\gamma$  üretilir (6). Th2 yolağında ise çeşitli interlökinlerin salınımı sonucu T hücre aracılı B hücre uyarımı gerçekleşir.

Naif B lenfositler hücre zarına bağlı bulunan ve antijen reseptörü görevi yapan iki tür antikoru; IgM ve IgD'yi yüzeylerinde sergilerler. Yüzey immünoglobulin reseptörlerini tamamlayan antijen ile karşılaşan ve T hücreden yardım alan B hücreleri, kendilerini antikor salgılayan plazma hücrelerine veya hafıza B hücrelerine dönüştüren bir dizi değişikliğe uğrarlar (9).

Polisakkarit yapıdaki antijenlerin T hücre yolağını kullanmadan doğrudan B hücresini uyarması durumunda IgM yapısındaki antikorların IgG yapısına dönüşmesi gerçekleşemez ve hafıza hücresi oluşamaz. Ancak polisakkarit yapıdaki antijenlerin protein taşıyıcılarla konjuge edilmesi T hücresinden bağımsız olan bu antijenleri T hücre bağımlı hale getirir ve böylece hem IgG yanıtı hem hafıza yanıtı oluşur (6).

Antikor yapımı aşı uygulamasından sonraki bir hafta içerisinde başlar. Kemik iliğine yerleşen plazma hücreleri aylarca hatta uzun yıllar antikor üretmeye devam eder. Hafıza B hücreleri ise antijenle ikinci karşılaşma sonrası hızlı bir şekilde antikor üretmeye başlar. Aşılanmanın amacı uzun ömürlü antikor salgılayan plazma hücreleri ve hafıza hücrelerinin gelişimini uyarmaktır (8).

Sonuç olarak aşılama sonrası uygun yanıtın oluşabilmesi için hücresel ve humoral bağışıklık sisteminin hücreleri birlikte hareket ederler (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1. İmmün Yanıtın Oluşmasında Hücresel ve Hümorale Bağışıklık Sistemi (Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology isimli kaynaktan uyarlanmıştır) (10).

## 2.3. Aşı Yanıtını Etkileyen Faktörler

Aşıya karşı oluşan yanıtı etkileyen faktörler; aşıya, bireye ve sağlık sistemine ait etmenler olarak üç sınıfta incelenebilir (6).

### 2.3.1. Aşıya Ait Etmenler

**Aşı türü:** Canlı aşılar genellikle sadece bir dozdan sonra yaşam boyu korumaya yol açan aşı yanıtını üretirken; inaktif aşılar, alt birim aşıları veya toksoid aşılar benzer korumayı elde etmek için genellikle birkaç doz gerektirir (10). Polisakkarit antijene sahip aşılar ise protein yapılı veya proteinle konjuge polisakkarit yapılı aşıların aksine T hücre bağımsız yanıt oluştururlar ve bağışıklık belleğini uyarmadıkları için etkileri kısa sürelidir (11).

**Adjuvan maddeler:** Adjuvanlar, kendileri antijenik olmayan ancak birlikte bulundukları antijenlerin immünojenisitesini artırmak için aşılar eklenen maddelerdir. Uzun yıllar adjuvan madde olarak alüminyum tuzları kullanılmıştır (12).

Adjuvan Sistemler, aşıların alüminyum tuzları içeren klasik formülasyonlardan daha iyi ve daha geniş koruma sağlamasına izin vermek için tasarlanmış immün sistemi uyarıcı moleküllerin kombinasyonlarıdır ve bunlar AS01, AS03 ve AS04 olarak isimlendirilmiştir (13).

### 2.3.2. Bireye Ait Etmenler

**Yaş:** Bağışıklık yanıtını önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle yaş dağılımının iki uç noktası olan yenidoğan ve yaşlılık döneminde bazı farklılıklar vardır. İmmün sistemin maturasyonu yenidoğan döneminde de devam etmekte olup ilk iki yaş içerisinde polisakkarit antijene aşı yanıtı azdır. Aynı zamanda kanda bulunan anne kaynaklı pasif antikorlar süt çocukluğu döneminde kızamık ya da suçiçeği aşı virusunu nötralize ederek aşı yanıtını azaltırlar (14). İleri yaş döneminde ise lenfosit sayısında azalma, işlevinde bozulma ve antikor çeşitliliğinde kısıtlılık meydana gelerek aşı yanıtını etkiler (15).

**Komorbidite:** Hastalarda bulunun primer ve sekonder immün yetmezlikler (örneğin kanser, kemoterapi, radyoterapi, aspleni/hipospleni, HIV, vb.) bağışıklık sistemini baskılayarak aşı yanıtının oluşumunu etkilemektedir. Ayrıca Çölyak hastalığı, kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, şeker hastalığı gibi kronik hastalıklarda da aşı yanıtının azaldığı bilinmektedir (10).

**Beslenme:** Yapılan araştırmalarda obezitenin düşük dereceli bir inflamasyona neden olduğu ve bağışıklık yanıtını baskılayabildiği saptanmıştır (16). Vücut kitle indeksindeki artışın hepatit A ve hepatit B aşılarına karşı antikor yanıtı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (10).

### 2.3.3. Sağlık Sistemine Ait Etmenler

Aşı yanıtını etkileyen sağlık sistemine ait faktörler arasında aşının üretim koşulları, soğuk zincir kurallarına uygun taşınması ve saklanması, doğru zamanda, doğru pozolojide uygulanması vb. etmenler yer almaktadır (6).

## 2.3. Aşı Tipleri

Dünyada ve Türkiye’de halen kullanılmakta olan temel aşı tipleri canlı ve cansız (inaktif) aşılar olarak gruplandırılabilir.

### 2.3.2. Canlı Aşılar

Canlı zayıflatılmış aşılar, sağlıklı bir bağışıklık sistemine sahip olan kişilerde ciddi bir hastalığa sebep olmaması için mikroorganizmanın zayıflatılmış canlı bir versiyonunu içerir. Canlı zayıflatılmış aşılarda üretiminde en yaygın kullanılan yöntem; hastalığa neden olan mikroorganizmanın bir dizi hücre kültürü veya hayvan embriyolarında seri halde çok sayıda pasajdan geçirilerek üretilmesidir. Mikroorganizmalar tekrarlayan pasajlarda normalde üremedikleri hücrelerde çoğaltılarak zayıflatılır ve bu sayede insan vücuduna girdiklerinde hastalığa neden olacak kadar çoğalamazlar; fakat enfeksiyona karşı koruma sağlayacak kadar bağışıklık yanıtı oluştururlar (17).

Canlı güçsüzleştirilmiş aşılara örnek olarak oral polio, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, BCG, rotavirüs ve sarı humma aşıları gösterilebilir.

Canlı güçsüzleştirilmiş aşılarda etkin olabilmesi için vücutta çoğalması gerekmektedir. Etkenin çoğalmasına engel olan durumlar aşı etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Örneğin vücutta bulunan pasif

antikorların varlığında enjeksiyon yolu ile uygulanan canlı viral aşılar yeterince etkin olamaz (18).

Yan etki olasılığı nedeniyle canlı aşilerin kas içine uygulanmaması tercih edilir. Canlı aşiler, bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış kişilerde doğal hastalığa benzer yan etki yapma potansiyelleri nedeniyle kullanılmaz (19). Aşı transferinde ve saklanmasında soğuk zincir kurallarına dikkat edilmelidir.

### 2.3.3. Cansız (İnaktif) Aşiler

Cansız aşiler üretilirken patojen ısı veya kimyasallarla inaktive edilir. Cansız aşı ile aşılamada patojenler insan vücudunda çoğalamadığı için elde edilen bağışıklık yanıtı canlı aşılarla göre daha zayıf olabilir. Aşinin etkisini güçlendirmek için sıklıkla tekrarlayan dozlara ve adjuvan kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır (20).

**Tam Hücreli Aşiler:** Patojeni öldürölmüş halde içerir. Bu nedenle patojene ait yapısal antijenlerin tümü aşıda bulunur (21). Bu aşılarla örnek olarak tam hücreli boğmaca, hepatit A aşısı, inaktive polio aşısı verilebilir.

**Toksoid Aşiler:** Toksoid aşiler, patojenin seçilmiş toksinlerinin zararsız hale getirilmiş şeklidir. Toksini nötralize etmek için antikor üretimini uyarırlar. Bakteriyel toksinler toksoid oluşturmak üzere formaldehit ile inaktive edilir. Az sayıda antijenik determinant içerirler (20). Sıklıkla birden fazla doz uygulanmaları gerekir. Toksoid aşılarla örnek olarak difteri ve tetanos aşileri verilebilir.

**Subunit Aşiler:** Subunit aşiler tam hücreli aşilerin geliştirilmiş hali olup patojenin sadece enfeksiyon yapan antijenik kısımları kullanılarak üretilmektedir. Antijenin yapısına göre bağışıklık sisteminin yanıtı değişmektedir. Örneğin polisakkarit yapıli antijenlere karşı oluşan immun yanıt T hücre bağımsızken, protein yapıdaki antijenlere karşı oluşan yanıt T hücre bağımlıdır. Polisakkarit yapıli antijenler ise bir protein ile konjuge

edilerek T hücre aracılı immun yanıt oluşturabilmektedir (21). Subunit aşılar örnek olarak hepatit B aşısı, asellüler boğmaca, hemofilus influenza tip b aşısı, konjuge pnömokok aşısı, meningokok, polisakkarit pnömokok aşıları gibi farklı kimyasal yapılarda aşılar verilebilir.

**mRNA aşıları ve Diğerleri:** mRNA hücre içinde protein sentezinde gerekli olan genetik bilgiyi içeren, transkripsiyondan translasyona rehberlik eden bir ara üründür. mRNA'lar konakçı hücreye aşı olarak alındıktan sonra konakçının ribozomlarını kullanarak karşılık gelen antijene çevrilir. Böylece viral enfeksiyona benzer şekilde hem humoral hem de hücreyel bağışıklığı uyarır (22).

DNA aşılarının üretimi içinse patojenin istenilen antijenik yapısını kodlayan DNA uygun bir promotor ile birlikte bir bakteri plazmidinin içerisine yerleştirilir. Aşının uygulandığı kişinin hücrelerinde bu plazmid sayesinde özgül proteinler sentezlenmiş olur. Bu yöntemle şu anda malaria, HIV, HBV, influenza aşıları üzerinde çalışmalar devam etmektedir(23, 24).

Rekombinant vektör aşıları; virülan patojenin majör antijenini kodlayan genin güçsüzleştirilmiş virüs ya da bakteriye yerleştirilmesi ile üretilmektedir. Güçsüzleştirilmiş mikroorganizma konakta çoğalırken patojen mikroorganizmanın antijenini de eksprese ederek immün cevap oluşumunu sağlar(24).

## **2.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli**

### **2.4.2. Tanım**

Hematopoetik kök hücreler; kemik iliğinde, kordon kanında veya periferik kanda bulunan, kan hücrelerine dönüşebilen kök hücrelerdir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) toplanan bu kök hücrelerin belirli bir hazırlama rejimi ile miyeloablatif hale getirilmiş alıcıya santral venöz yolla verilmesi ve bu sayede alıcının kemik iliğinin yeniden yapılanmasını sağlayan bir tedavi şeklidir(25).

Hematopoetik kök hücre nakli birçok malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde bir yöntem olarak son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Tedavisinde kullanılan hastalıklara malignite (akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, lenfoma vb.) , aplastik anemi ( miyelodisplastik sendrom, Fanconi aplastik anemisi, Diamond-Blackfan anemisi vb.), immun yetmezlik ve immun disregülasyon, hemoglobinopati ( talasemi, orak hücre anemisi ) ve metabolik hastalıklar örnek olarak verilebilir (26).

### 2.4.3. Kök Hücre Kaynakları

Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılmaktadır.

**Kemik İliği:** Kemik iliğinden kök hücre toplanması işlemi genel anestezi altında posterior iliak krestten yapılmaktadır. Toplanan kemik iliği ürününün başarılı bir engraftman ile sonuçlanabilmesi için alıcının vücut ağırlığı başına  $2-4 \times 10^8$  adet çekirdekli hücre içermesi gerekmektedir (27).

**Periferik Kan:** Kök hücre, işlemden önce donöre 5-6 gün boyunca uygulanan G-CSF ( granülosit koloni uyarıcı faktör) enjeksiyonu sonrasında periferik kana çıkan kök hücrelerin aferez işlemi ile toplanması ile elde edilir. Periferik kandan elde edilen ürün kemik iliği ürününe göre daha fazla sayıda çekirdekli hücre içermektedir ve engraftman oranları daha yüksek saptanmıştır (28). Engraftman süresinin daha kısa olması hastaların enfeksiyona yakalanma riskini azaltmakta ve hastane yatış sürelerinin daha kısa olmasını sağlamaktadır (27).

**Kordon Kanı:** Son yıllarda kullanma sıklığı artan kök hücre kaynağı olan kordon kanının bazı avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Avantajları arasında erişiminin kolay olması, herhangi bir donör hazırlığına ihtiyaç duyulmaması, içerdiği olgun T hücrelerinin göreceli eksikliği sayesinde GVHD ( graft versus host disease) sıklığının az olması sayılırken dezavantajları arasında ise greftin içerdiği çekirdekli hücre sayısının az olması yer alır (27, 28).

#### 2.4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

**Allojenik Kök Hücre Nakli:** Donörden toplanan hematopoetik kök hücrelerin miyeloablatif hale getirilmiş alıcıya intravenöz yol ile verilmesidir. Alıcının miyeloablatif hale getirilmesi için öncesinde hazırlayıcı rejim tedavileri uygulanmaktadır. Nakil başarısını etkileyen en önemli etken alıcı ve donör arasındaki HLA (insan lökosit antijen) doku uyum oranıdır. HLA uyumuna göre donör tipleri HLA uyumlu, HLA uyumsuz ve haploidentik olarak sınıflandırılabilir (29).

Haploidentik nakilde alıcı ve verici arasında kısmen HLA uyumsuzluğu olan birinci derece akrabalar( anne, baba, çocuk, kardeş) verici olarak seçilir.

**Otolog Kök Hücre Nakli:** Hastanın kendisinden elde edilen hematopoetik kök hücreler kullanılmaktadır. Otolog nakil ile GVHD riski daha düşük olmakla birlikte malignitenin nüksü nakil başarısını düşüren en önemli etmenlerden biridir (30).

#### 2.4.5. Hazırlama Rejimleri

Hematopoetik kök hücre nakli öncesi alıcıyı nakle hazırlamak amacıyla alıcıya hazırlık rejimi uygulanmaktadır. Hazırlık rejiminin uygulanmasındaki üç temel amaç ise malignite hastalarında ilerleyen dönemde nüksü önlemek adına primer hastalığın eradikasyonunu sağlamak, greft reddini önlemek için immunsupresyon sağlamak ve kemik iliğinde donör kök hücrelerine yer açmaktır (27). Hazırlık rejimleri miyeloablatif rejimler, miyeloablatif olmayan rejimler ve yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimleri olarak üç sınıfta incelenebilir.

Miyeloablatif rejimlerin amacı nakil öncesi alıcının vücudundaki tümöral hücrelerin tamamen yok edilmesidir. Bu rejimin uygulanmasından

1-3 hafta sonra pansitopeni başlar, pansitopeni uzun süreli ve geri döndürülemez olup hematopoetik kök hücre nakli olmadığı sürece hematopoez başlayamaz ve ölümle sonuçlanabilir (31). Miyeloablatif rejim tedavilerine örnek olarak siklofosfamid (Cy) ,tüm vücut ışınlaması (TVI), busulfan, melfalan, nitrozüreler ve tiyotepa verilebilir. Tüm vücut ışınlama yönteminin ise özellikle iki yaş altındaki çocuklarda ileri dönem yan etkilerinden (büyüme geriliği, puberte bozuklukları vb.) dolayı kullanımı kısıtlanmıştır (27).

Miyeloablatif olmayan rejimde ise alıcıdaki malign hücreler tamamen temizlenmez, daha kısa süreli ve hafif bir baskılanma meydana gelir. Bu hazırlayıcı rejim komorbiditeleri nedeni miyeloablatif tedavinin yan etkilerini tolere edemeyecek hastalara uygulanan bir yöntemdir (32).

Yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimleri miyeloablatif tedavide kullanılan alkilleyici ajan dozlarının en az %30 oranında azaltılması ile oluşturulur bu sayede yan etki sıklığı daha azdır. Miyeloablatif olmayan rejimden farkı ise sitopeninin daha uzun süreli olmasıdır(31). Bu rejimdeki ilaçlara son yıllarda kullanım sıklığı artan fludarabin örnek olarak verilebilir.

#### **2.4.6. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) Profilaksisi**

Graft versus host hastalığı, donör greftinde bulunun T lenfositlerin alıcının doku proteinlerine karşı immünolojik reaksiyon oluşturması neticesinde ciddi organ fonksiyon bozukluğu ile gidebilen klinik bir durumdur (33). Graft versus host hastalığı, hematopoetik kök hücre nakli sonrası sık görülen bir komplikasyon olup en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu komplikasyonu önlemek için alıcılara immunsupresif özellikli GVHD profilaksi tedavileri uygulanmaktadır.

Graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan ilk grup ilaçlar T hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir sitoplazmik enzim olan kalsinörini inhibe eden siklosporin ve tacrolimustur (34).

Metotreksat ise antiproliferatif etkisi ile kalsinörin inhibisyonuna yardım ederek T hücre aktivasyonunu engellemektedir (35).

Mikofenolat mofetil (MMF), metaboliti sayesinde pürin sentezinde yer alan inosin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek guanosit nükleotidlerinin sentezini bloke eder ve bunun sonucunda T ve B lenfositlerin proliferasyonu engellenmiş olur (36).

Siklofosfamid, DNA alkilasyonu yolu ile alloreaktif T hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermesi nedeniyle nakilden sonra iki doz halinde GVHD profilaksisi olarak uygulanmaktadır (37).

Anti-timosit globülin (ATG), insan timositlerine veya diğer lenfositlere karşı immünize edilmiş tavşanlardan elde edilen immunglobulin olup greft dokuda bulunan T lenfositleri baskılayarak veya öldürerek etki etmektedirler (38).

## **2.5. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Rekonstitüsyon**

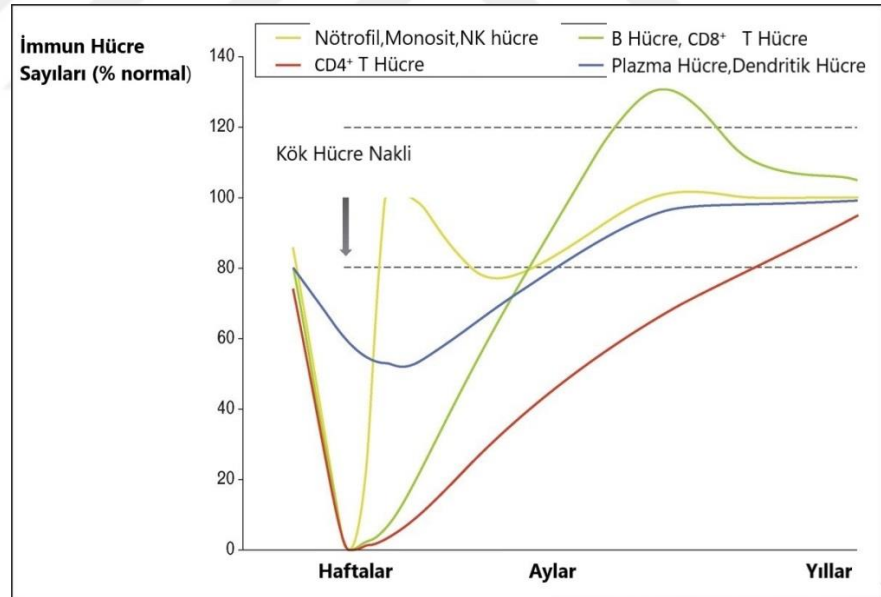
Hematopoetik kök hücre nakli sonrası bağışıklık sisteminin iyileşmesi dinamik bir süreç olup immün sisteme ait farklı hücreler farklı zamanlarda yeniden oluşurlar (39). Bu süreç nakil sonrası ilk birkaç hafta içerisinde doğal bağışıklık hücrelerinin yeniden oluşmasıyla başlar ve bunu adaptif bağışıklık hücrelerinin oluşması takip eder ki süresi iki yıla kadar uzayabilmektedir (40).

Hematopoetik kök hücre naklinden sonra monositler ilk oluşan hücrelerdir ve bunu hızla granülositler, trombositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler takip eder (41). Nötrofil sayıları hızla artmasına karşın nötrofil

fonksiyonları yaklaşık iki ayda kademeli olarak normale döner ve bu süre GVHD durumlarında bir yıla kadar uzayabilir (42).

T hücre yeniden gelişimi sırasında  $CD4^+$  T hücre ve  $CD8^+$  T hücre rejeneratif yolları arasında fark vardır.  $CD8^+$  T hücre rejenerasyonu,  $CD4^+$  T hücre rejenerasyonunun aksine timopoezdeki değişimlerden etkilenmez ve diğer yollardan üretilmeye devam eder. Bu farklılık nedeniyle  $CD8^+$  T hücre sayısı nakil sonrası dönemde  $CD4^+$  T hücreye göre daha erken artar ve bu dönemde  $CD4^+$  /  $CD8^+$  oranı tersine döner (43).  $CD8^+$  T hücre HKHN'den 2 ay sonra yükselir, 6-8 ay sonra normal düzeye ulaşırken;  $CD4^+$  T hücre HKHN'den 3-4 ay sonra yükselir, 18-24 ay sonra normal düzeye ulaşır (44).

B hücre ise HKHN'den 2-3 ay sonra yükselir, 6-12 aylarda normal düzeye ulaşır, 12-24 ay sonra fonksiyonları tamamen normale döner(44).



Şekil 2. 2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası İmmün Rekonstitüsyon (Bosch, Mark; Khan, Faisal M. Storek, Jan Current Opinion in Hematology isimli kaynaktan uyarlanmıştır) (40)

## **2.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Yeniden Bağışıklama Protokolleri**

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası hastalarda, hematopoetik ablasyon, GVHD profilaksisi ve tedavisi için verilen immunsupresif ilaçlara bağlı olarak hücresel ve hümmoral bağışıklık sistemine ait hücrelerde kayıp veya işlev bozukluğu ile sonuçlanan sekonder immun yetmezlik oluşur (45). Uygulanan bu immunsupresif tedaviler kişinin daha önceki aşılamlarına ait immun belleği de etkilemektedir. Alıcıya yeniden aşılama uygulanmadığı takdirde alıcının aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı olan antikör titreleri otolog veya allojenik nakilden sonra 1-10 yıl boyunca azalır (46). Bu nedenle HKHN hastaları vericinin ya da alıcının daha önceki aşılama durumuna bakılmaksızın nakil sonrası dönemde yeniden aşılanır (46). Bu hastalara uygulanacak olan yeniden bağışıklama programı aşı ile önlenabilir hastalık riskini önemli ölçüde azaltır.

Nakil sonrası dönemde aşı uygulaması öncesinde hastalar antijene karşı yanıt oluşturma yeteneği açısından değerlendirilmelidir. Bunun için genel olarak mutlak lenfosit sayısı, lenfosit alt gruplarının oranları ve mutlak sayıları, immunglobulin ve immunglobulin alt kümelerinin düzeyleri incelenir (47).

Hematopoetik kök hücre nakli ardından yeniden bağışıklamaya başlamadan önce göz önünde bulundurulması gereken bazı durumlar vardır. Bunlara örnek olarak hastanın yaşı, o aşının transplantasyondan sonra en erken uygulanabileceği zamana ulaşp ulaşmadığı, GVHD varlığı, immunsupresif tedavilerin türü/dozu/ne zaman kesildiği, lenfosit alt gruplarının yaşa göre uygun sınırlarda olup olmadığı, eşlik eden diğer hastalıklar ve durumların (örneğin aspleni, orak hücreli anemi, vb) varlığı gibi değişkenler verilebilir.

Yeniden bağışıklama için ülkemizde kullanılabilen cansız aşılar; difteri, boğmaca, tetanos, inaktif polio, hemofilus influenza tip b, konjuge pnömokok, polisakkarid pnömokok, hepatit A, hepatit B, mevsimsel

influenza, konjuge meningokok ACWY, meningokok serogrup B ve HPV (insan papilloma virüs) aşılardır. Canlı aşılardan ise kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği kullanılmaktadır (48). Oral polio aşısı ve BCG aşısının kök hücre nakli sonrası dönemde kullanımına ait yeterli veri bulunmadığı için bu aşılar yeniden bağışıklama protokollerinde yer almamaktadır.

Cansız aşılamanın HKHN'den altı ay sonra başlaması önerilmektedir (49). Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ve suçiçeği gibi canlı aşıların kullanımından ise transplantasyondan sonraki ilk 2 yıl içerisinde veya aktif GVHD varlığında kaçınılır. Çünkü bu durumlarda canlı aşının hastalık ve ciddi yan etki oluşturma riski artar. Transplantasyondan 2 yıl sonra immunsupresyon durumu ortadan kalkmış ve GVHD durumu yoksa KKK ve suçiçeği aşısı uygulanabilir (50). Graft versus host hastalığı ve/veya tedavisi enfeksiyon riskini de artırdığı için canlı aşıların haricindeki aşılamanın ertelenmemesi önerilmektedir(45).

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hasta grubunun çok değişkenli olması (altta yatan hastalık, kök hücre kaynağı, hazırlama programı, alıcı ve vericinin bağışıklama durumu, GVHD durumu vb.) nedeniyle standart bağışıklama programı oluşturmak oldukça güçtür. İdeal bağışıklama programının oluşturulabilmesi için her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası aşı ile ilgili öneriler Amerikan Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Derneği(ASBMT), Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu(EBMT), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri(CDC) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği(IDSA) gibi kuruluşlar tarafından geliştirilmiş ve yayınlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda hematopoetik kök hücre alıcıları için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) aşılama önerilerini temel alarak hazırlanmış HKHN sonrası yeniden bağışıklama protokolü Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Hematopoetik kök hücre alıcılarının bağışıklanması

| Aşı                | HKHN sonrası aşıya en erken başlanma zamanı (nakil sonrası ay) | Doz sayısı | Örnek şema (nakil sonrası aylar)                                                   | Uyarı                                                                                                                                       |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KPA                | 3                                                              | 3          | 4, 6, 8. ayda                                                                      |                                                                                                                                             |
| IPA                | 6                                                              | 3          | 6, 8, 14 ayda                                                                      | Yalnızca IPA içeren aşı, kombine aşılardan (DaBT-IPA ya da Tdap-IPA gibi) uygulanamadığı durumda önerilir.                                  |
| İnfluenza          | 4                                                              | Her yıl    |                                                                                    | Dokuz yaş altındakilere ilk yıl bir ay ara ile 2 doz                                                                                        |
| Hib                | 6                                                              | 3          | 6, 8, 10. Ayda                                                                     |                                                                                                                                             |
| Hepatit A          | 6                                                              | 2          | 6 ve 12. ayda                                                                      |                                                                                                                                             |
| Hepatit B          | 6                                                              | 3          | 6, 8, 12. Ayda                                                                     |                                                                                                                                             |
| DaBT, Td veya Tdap | 6                                                              | 3          | 6, 8, 14. ayda<br><br>< 14 yaş ise DaBT,<br><br>≥ 14 yaş ise Tdap olarak uygulanır | İkinci dozla üçüncü doz arasında en az 6 ay bulunmalıdır.<br><br>*Sağlık Bakanlığı'nın DaBT için kullanım onayı ülkemizde 14 yaşa kadardır. |

| Aşı                   | HKHN sonrası aşıya en erken başlanma zamanı (nakil sonrası ay) | Doz sayısı | Örnek şema (nakil sonrası aylar) | Uyarı                                                                                                       |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polisakkarid pnömokok | 12                                                             | 2          | Beş yıl ara ile                  | Graft versus host hastalığı yoksa, KPA'nın son dozundan sonra en az 2 ay geçmişse, çocuk en az 2 yaşındaysa |
| KKK                   | 24                                                             | 2          | 24 ve 27. ayda                   | 24. ayda bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanmıyorsa ve graft versus host hastalığı yoksa                     |
| Suçiçeği              | 24                                                             | 2          | 24 ve 27. ayda                   | KKK'daki gibi                                                                                               |
| OPA/BCG               | Kontrendike                                                    |            |                                  |                                                                                                             |

Kısaltmalar: KPA; konjuge pnömokok aşısı, IPA; İnaktif polio aşısı, Hib; Haemophilus İnfluenza Tip b aşısı, DaBT; difteri-asellüler boğmaca-tetanos aşısı, KKK;kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, OPA; oral poliovirüs aşısı, BCG; Bacillus Calmette-Guerin aşısı

## **2.7. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Hastanemizde Yanıtı Değerlendirilebilen Aşılar**

Hematopoetik kök hücre nakli ardından aşılmasını tamamlamış bireylerde hastanemizde hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeğine karşı gelişen antikor yanıtları değerlendirilebilmektedir.

### **2.7.1. Hepatit A Aşısı**

Hepatit A virüsü (HAV) Picornaviridae ailesinin Hepatovirüs cinsinde yer alan, zarfsız 7.5 kb uzunluğunda tek sarmallı, pozitif RNA virüsü olup özellikle fekal-oral yolla, kontamine yiyecek veya suyun yutulması veya bulaşıcı bir kişiyle doğrudan temas yoluyla bulaşır (51).

Hepatit A akut enfeksiyonunda klinik belirtiler hastanın yaşına bağlı olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir. Enfeksiyon sırasında ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı ve sarılık görülebilir (52).

Hepatit A enfeksiyonu 6 yaşın altındaki çocuklarda genellikle asemptomatik olup olguların sadece %10'unda sarılık görülürken ileri yaş grubunda bu oran %70'e çıkmaktadır (53). Akut hepatit A genellikle kendi kendini sınırlayan, kronik karaciğer hastalığına neden olmayan bir enfeksiyon olsa da nadiren yüksek mortaliteye sahip akut fulminan hepatit şeklinde de seyredebilir (54).

Günümüzde ülkemiz orta derece endemik bölge (15 yaşa kadar  $\geq$ %50 ve 10 yaş altı  $<$  %90) olarak kabul edilmektedir ancak hala yüksek endemisiteye sahip il ya da bölgeler görülebilmektedir (55).

HAV enfeksiyonun 6 yaş üstü çocuklar, ergenler ve erişkinlerde fulminan seyirli olması nedenli HAV enfeksiyonundan korunma önemlidir.

Ülkemizde kullanılan HAV aşısı insan fibroblast hücre kültürlerinde üretilip, hücre lizatlarından saflaştırılmasının ardından formalinle inaktif hale getirilip, alüminyum hidroksit adjuvanına adsorbe edilerek elde edilen bir virüs aşısıdır(53).

Şu anda dünya genelinde inaktif ve canlı olmak üzere iki tip monovalan HAV aşısı kullanılmaktadır. İnaktif hepatit A virüsü aşıları çoğu ülkede kullanılırken, canlı atenüe aşılar esas olarak Çin'de ve ara sıra Hindistan'da kullanılmaktadır(56).

HAV aşısı; hepatit A enfeksiyonu açısından orta endemik bölgelerde yaşayanlar, düşük endemik bölgeden orta ve yüksek endemik bölgelere seyahat yapacak olanlar, kronik karaciğer hastalığı bulunan ya da karaciğer nakli olanlar, pıhtılaşma faktörü eksikliği nedeniyle Faktör 8 ve Faktör 9 tedavisi alanlar, kronik hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar, gıda sektöründe çalışanlar, çocuk kliniklerinde ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan personel, askeri personel, bakım evi çalışanları ve temizlik görevlilerine önerilmektedir (57).

HAV aşısı daha önce aşılanmamış 1-40 yaş arası bireylerde, HAV ile temastan sonraki 14 gün içinde profilaksi amacıyla da kullanılabilir (58).

Bir yaş altındaki çocuklarda anneden pasif olarak geçen anti-HAV antikorlarının koruyucu olması nedeni HAV aşısı bir yaş ve üzeri çocuklara uygulanmakta olup ülkemizdeki rutin aşı takvimine göre çocuklara 18. ve 24. aylarda iki doz olarak kas içine uygulanması önerilmektedir(59). Daha önce aşılanmamış büyük yaş gruplarında da 6 ay ara ile iki doz şeklinde uygulanmaktadır (55).

Sağlıklı çocuklara uygulanan HAV aşısının ilk dozundan 4 hafta sonra yaklaşık %95, ikinci dozundan sonra ise neredeyse %100 oranında seropozitiflik görülmektedir. Aşının 30-40 yıldan daha fazla süre koruma sağladığı saptanmıştır (60). İmmün yetmezliği olanlarda, kronik karaciğer hastalarında, transplant alıcılarında ve yaşlılarda ise daha düşük serokonversiyon görülmektedir (55).

Alüminyum tuzlarına ve fenoksietanol maddelerine karşı kişide aşırı duyarlılık var ise HAV aşısı uygulanmaz (61).Aşı sonrası ciddi yan etkiler bildirilmemekle birlikte en sık yan etkiler aşı yerinde ağrı, kızarıklık gibi lokal yan etkilerdir (62).

Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan kişilere 6 ay ara ile toplam iki doz uygulanması önerilir.

### 2.7.2. Hepatit B Aşısı

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait hepatotropik çift sarmallı bir DNA virüsüdür( 63).

HBV, dünyanın en yaygın bulaşıcı hastalıklarından biri olup her yıl ortalama 500.000 ila 1.2 milyon kişi akut hepatit B enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom nedeniyle ölmektedir (64).

Hepatit B virüsü cinsel yolla, kontamine vücut sıvıları ve kanla temas yoluyla ya da enfekte anneden bebeğe vertikal veya horizontal yolla geçebilir (65).

HBV karaciğer hücre nekrozu ve periportal inflamasyonla karakterize akut hepatite neden olur. Virüs doğrudan sitopatik değildir, enfekte hepatositlerin lizisi konağın bağışıklık yanıtı neticesinde olur. Hepatit B virüsünün muhtemelen bulaş yoluna bağlı olarak kuluçka süresi 28-180 gün arasında değişmekte iken ortalama 60-110 gündür (66).

Hastalığın klinik seyri çok değişken olup asemptomatikten fulminan karaciğer yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Virüsle karşılaşma sonrasında gelişebilecek üç durum ise; tam iyileşme, kronik hepatit ve siroz kliniği olabilir (67). Kronikleşmeyi belirleyen en önemli iki faktör; enfeksiyon anındaki yaş ve enfekte kişinin bağışıklık durumudur. Kronik hepatit enfeksiyonunun başlıca nedeni perinatal ve erken postnatal bulaştır, yenidoğan dönemi enfeksiyonlarında %90 oranında kronikleşme görülür (66).

Günümüzde tedavi yöntemlerinde gelişmelere olmasına karşın hala çok az hastada başarılı tedavi mümkün olmaktadır. Bu yüzden aşılama hepatit B virüsüne bağlı hastalıkları birincil önlemede en güvenilir yöntemdir.

Günümüzde çoğu Avrupa ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de maya hücrelerinde hepatit B yüzey antijeninin rekombinant aşı teknolojisi yoluyla üretilmesinden elde edilen HBV aşıları kullanılmaktadır(68).

Ülkemizde HBV aşısı rutin aşılama programı dışında bazı risk gruplarındaki kişilere de uygulanmaktadır. Aşı; hemodiyaliz hastaları, solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler, madde bağımlıları, HBV taşıyıcılarının aile içi temaslılardan aşısız olanlar, çok sayıda cinsel eşi olan ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar, eşcinsel/biseksüel erkekler, HBV dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar, cezaevlerinde ve ıslahevlerinde bulunan hükümlüler ve çalışanlar, berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler, piercing, kalıcı dövme yaptırmayı planlayan kişiler, zihinsel engelli bakımevlerinde bulunan kişiler, yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler, güvenlik personeli (asker, polis vb. arasında kan ve hasta çıkartıları ile temas riski yüksek olanlar), kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler, bu risk gruplarının dışında, hekimin yüksek risk nedeniyle aşı uygulanmasını uygun bulduğu kişilere yapılmaktadır.

HBV aşılması ülkemizde doğumda ilk dozu olmak üzere 0,1, 6 ay şeması ile toplam 3 doz şeklinde intramusküler uygulanmaktadır (59). Bazı özel durumlarda aşılamada doz aralığı ve sayısı değişmektedir.

Doğum kilosu 2000 gramın altında olan prematüre bebeklerde iki yol izlenebilir. İlk yol olarak; ilk doz bebek bir aylık olana ya da 2000 grama ulaşana kadar geciktirilir ve 2. ve 6. ay olarak toplam 3 doz aşı uygulanır. İkinci yol olarak ise ek doz aşı ile (0-1-2-6. ay) aşılamaya devam edilebilir. Anne taşıyıcı ya da taşıyıcılık durumu bilinmiyor ise aşılama için beklenmez ek doz şeması ile devam edilir (69, 70).

İmmüsupresif tedavi alan hastalarda ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hepatit B aşısına yanıt yetersiz olabilmektedir bu yüzden bu hastaların takibinde yıllık anti-Hbs düzeyi bakılarak ek doz aşı ihtiyacı belirlenmelidir (71).

Üç doz tam aşıli bireylerde aşının koruyuculuk oranı %90'ın üzerinde saptanmıştır (68). Aşılamadan sonra 10 mIU/mL veya daha yüksek anti-HBs titrelerine sahip kişiler koruyucu yanıt oluşturmuş kabul edilir. Zamanla anti-HBs konsantrasyonları 10 mIU/mL'nin altına düşse bile sahip olunan immün belleğin hem akut hem kronik enfeksiyona karşı uzun yıllar koruyucu olduğu saptanmıştır. Yapılan son çalışmalar immunitesi normal olan ve 3 tam doz aşılması olan hastalarda ek doz aşılama gerektirmediğini göstermiştir, bu hastaların bir rapel doz sonrası veya hastalıkla karşılaşma sonrası bellek B ve T hücreleri sayesinde anti-Hbs düzeylerinin hızla yükseldiği görülmüştür (72, 73).

Aşı sonrası en sık görülen yan etki aşı yerinde ağrı olup eşlik eden hafif ateş, halsizlik, myalji vb hafif yan etkiler görülebilir (74). Aşının kontrendike olduğu durumlar ise aşının bir önceki dozuna veya aşı bileşenine karşı anaflaksi gelişmesidir (72).

Hematopoetik kök hücre alıcılarında nakilden 6-12 ay sonra HBV aşılmasına başlanabilir. Üç doz aşılama önerilir, aşılama tamamlandıktan sonra bakılan anti-Hbs düzeyi <10 mIU/mL ise ikinci üç dozluk aşı serisi uygulanarak son dozdan bir ay sonra serolojik yanıt yine kontrol edilir. İkinci üçlü seriye de yanıt yoksa birey aşıya yanıtız kabul edilir ve daha fazla doz tekrarı yapılmaz. Çocuklarda standart aşı dozu önerilirken ergen ve erişkin yaş grubunda yüksek doz aşılama önerilir (48).

### 2.7.3. Kızamık Aşısı

Kızamık virüsü Paramyxoviridae ailesindeki morbillivirus cinsinin bir üyesi olup küresel, zarflı, segmentsiz, tek sarmallı, negatif RNA virüsüdür (75).

Virüs aerosollerin solunum yolu ile alınması veya konjonktiva ile teması sonrası bulaşır (76). Semptomlar virüse maruz kaldıktan 10-12 gün sonra başlayan ateş, öksürük, burun akıntısı, konjonktivit, mukoza ve deri döküntüleridir. Ağız içerisinde Koplik lekeleri olarak adlandırılan küçük beyaz lekeler oluşur. Döküntüler semptomların başlangıcından 2-5 gün sonra başlar, yüzden başlayıp vücuda, kol ve bacaklara yayılır. İnsanlar döküntü başlamadan 4 gün öncesine kadar bulaştırıcı olabilir. Semptomlar 7-10 gün sürer ve sonrasında ömür boyu bağışıklık bırakarak iyileşir (77). Spesifik tedavisi olmayıp semptomatik tedavi ile izlenir.

Kızamığa bağlı komplikasyonlar hastaların yaklaşık %40'ında görülebilmektedir. En sık komplikasyon virüsün kendisine veya ikincil enfeksiyona bağlı pnömonidir. Diğer komplikasyonlar arasında laringotrakeabronşit, orta kulak iltihabı, stomatit, keratokonjonktivit (özellikle A vitamin eksikliği olanlarda) yer almaktadır (75).

Kızamığın nadir fakat ciddi komplikasyonu ise santral sinir sisteminde gelişen ensefalopati, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ve kızamık inklüzyon cisimciği ensefalopatisidir (75). SSPE kızamık geçirildikten birkaç yıl sonra ortaya çıkan entelektüel değişiklikler, davranış bozuklukları ile başlayan, yıllar içerisinde nöbet, demans, koma ve ölümle sonuçlanan ilerleyici bir nörolojik bozukluktur (78). Kızamık inklüzyon cisimciği ensefalopatisi ise bağışıklığı baskılanmış kişilerde ortaya çıkan klinik bir tablo olup kök hücre alıcılarında görülebilmektedir (79).

Bu ciddi komplikasyonlar artan küresel bağışıklama programları sayesinde azalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün eliminasyon amacına ulaşmak için iki doz aşı ile en az %95 oranında aşılamanın sağlanması önerilir (55, 80).

Kızamık aşısı, tavuk embriyon yumurtasında çoğaltılarak elde edilen canlı zayıflatılmış bir virüs aşısıdır. Kızamık aşısı tek kızamık, KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) ve KKKS (kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği) formlarında cilt altına uygulanabilmektedir. Bebeklik döneminde yapılan kızamık aşısına yeterli yanıt alınamamaktadır. Örneğin 9 aylık bebeklerde %85, 12 aylık bebeklerde ise %95 oranında aşıya yanıt alınmakta fakat bu yanıtın yetersiz olması nedeni eliminasyonu sağlamak adına ikinci doz aşı yapılmaktadır (81, 82).

Güncel olarak ülkemizde kızamık aşılması KKK aşısı şeklinde 12 ve 48. ayda iki doz olarak uygulanmaktadır (59). Ancak salgın, endemik bölgeye ziyaret gibi durumlarda iki doz aşı arasında en az 28 gün olacak şekilde aşı yapılabilir. Salgın riski bulunan durumlarda 6-12 ay arasındaki çocuklar da aşılanabilir; fakat bu doz geçersiz sayılarak 12.ayında yeniden iki dozluk aşılama programına devam edilir. Nitekim ülkemizde de rutin program dışında salgın önlemi olarak 9 aylık bebeklere bir doz KKK ya da yalnızca kızamık aşısı uygulanmakta ancak bu doz geçersiz sayılarak 12 ve 48. ay aşılmasına devam edilmektedir. Kızamıklı bireyle temas eden bağışık olmayan kişilerin temas sonrası ilk 72 saatte aşılanması önerilmektedir (55).

Kızamık aşısının yan etkileri arasında ise aşı uygulama sonrası ateş, döküntü, eklem ağrısı, febril konvülsiyon, trombositopeni ve anafilaksi (<1/milyon doz) sayılabilir. Yapılan araştırmalarda aşı ile ensefalit arasında istatistiksel olarak kanıtlanmış anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır (83).

Aşının ilk dozuna karşı anafilaksi gelişmesi durumunda ikinci doz kontrendikedir. Yumurta allerjisi olan hastalarda ise aşı içinde yumurta proteinlerinin miktarının çok düşük olması nedeniyle aşılama devam edilmelidir (84).

Kızamık aşısı canlı güçsüzleştirilmiş virüs aşısı olduğu için, aşı uygulanmasının sakıncalı olduğu veya aşıyı uygularken dikkat edilmesi gereken durumlar bulunmaktadır. Canlı güçsüzleştirilmiş aşılar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gebelerde kontrendikedir. Ciddi immun

baskılanması olmayan HIV enfekte çocuklara uygulanabilir (85). Malignitesi olan çocuklar, solid organ veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu olan hastalar immunkompetan hale gelene kadar KKK aşısı kontrendikedir.

Kortikosteroidler immun sistem üzerine baskılayıcı etkileri olan ilaç grubu olup steroid dozu  $\geq 2$  mg/kg/gün veya  $\geq 20$  mg/gün 14 günden uzun süre alan hastalarda tedavi kesiminden bir ay sonra aşının yapılması önerilir. Tedavi süresi 14 günden daha az ise tedavinin kesildiği gün aşılama yapılabilmektedir (86).

Viral etkileşim nedeniyle enjeksiyon yolu ile uygulanan canlı aşılar ya aynı gün içerisinde uygulanmalı ya da aralarında en az 4 hafta süre bulunmalıdır (87).

Kişide bulunan kızamığa özgü antikorlar kızamık aşısı virüsünü nötralize ederek aşısı yanıtını baskılar. Bu yüzden kızamık aşısı uygulanmış bireylere kan/kan ürünü/immunglobulin uygulanması gerektiğinde; bu ürünlerin içinde bulunan kızamığa özgü antikorların kişide aşısı yanıtını baskılamaması için iki temel kurala dikkat edilmelidir. Aşısı uygulanmış bireylere mümkünse aşılama sonrası ilk 14 gün içinde kan/kan ürünü/immunglobulin verilmemesi önerilir. Aşılama öncesi kan ürünü veya immunglobulin uygulanmış ise de ürünlerin türüne ve dozuna göre belirlenen süreler boyunca (3-11 ay) kızamık aşılması ertelenir (85). Bu iki koşula uymadan yapılan kızamık aşılması geçersiz sayılarak uygun süre geçtikten sonra yinelenir.

Kızamık antijeni tüberkülin cilt testine verilen yanıtı etkileyebilmektedir. Tüberkülin cilt testinin aşılama öncesi ya da aşısı ile aynı gün yapılması gerekir. Bunun mümkün olmadığı koşullarda aşılama sonrası en erken 4-6 hafta sonra tüberkülin cilt testi uygulanabilir. Ağır aktif tüberkülozlu hastalarda hastalığın tetiklenebilmesi riski nedeniyle kızamık aşısının tüberküloz tedavisi başladıktan sonra yapılması önerilmektedir (86, 88).

Hematopoetik kök hücre alıcısına kızamık aşısının uygulanmasında IDSA önerileri; HKHN'den sonra 24 ay geçmişse, kronik GVHD yoksa, immunsupresif tedavi kesilmişse ve son intravenöz immunglobulin dozunun üzerinden 8-11 ay geçmiş ise hastaya üç ay ara ile iki doz KKK aşısı uygulanması şeklindedir (48).

#### **2.7.4. Kızamıkçık Aşısı:**

Kızamıkçık virüsü Togaviridae ailesinin bir üyesi olup kapsid ve lipoprotein zarf ile çevrili RNA'ya sahip, ısıya ve düşük pH'ya dirençsiz bir virüstür. Aerosol ile solunum yoluyla bulaşan virüsün çocuklardaki klinik seyri genellikle hafiftir. Klinik belirtileri; 14 günlük kuluçka süresinin ardından ortaya çıkan hafif ateş, yüzden başlayıp hızla gövdeye yayılan birbiri ile birleşme eğiliminde olmayan makülopapüler döküntü ve suboksipital ve postaurikular servikal lenfadenopatidir. Artrit ve atralji sık görülen komplikasyonları arasında iken en ciddi komplikasyonları ensefalit ve trombositopenidir. Gebelerde kızamıkçık enfeksiyonu ise düşük veya konjenital anomalilerle sonuçlanmaktadır (89).

Konjenital kızamıkçık sendromu, yenidoğanda birçok sistemi etkileyen bulgularla giden ağır bir sendromdur. Etkilenen yenidoğanda göze ilişkin; mikrofalmi, katarakt, iris hipoplazisi, glokom vb. kalbe ilişkin; patent duktus arteriozus, pulmoner arter darlığı, aort darlığı vb. santral sinir sistemine ilişkin; mikrosefali, mental retardasyon, meningoensefalit vb. işitmeye ilişkin; sensorinöral işitme kaybı görülmektedir(90).

Kızamıkçık aşısının temel amacı ise bu kadar ağır komplikasyonlarla seyreden konjenital kızamıkçık enfeksiyonunu önlemektir. Kızamıkçık aşısı bir canlı güçsüzleştirilmiş virüs aşısı olup aşı uygulamasında temel iki yaklaşım mevcuttur. İlki çocukları hedefleyen, virüsün yayılmasını durduran evrensel aşılama, ikinci yaklaşım ise konjenital kızamıkçık sendromunun azaltılması amacıyla eksik aşıli ergen kızların ve doğurganlık yaşındaki kadınların aşılmasıdır (91).

Kullanılmakta olan kızamıkçık aşılarının tek dozundan sonra bile serokonversiyon oranı %95'in üzerindedir ve uzun süreli koruyuculuk devam eder. Bu nedenle rutin ikinci doz kızamıkçık aşısı önerilmemesine karşın birçok ülkede kızamıkçık aşısı içeren KKK aşısının kullanılması nedeniyle iki doz şeklinde uygulanmaktadır (86). Ülkemizde KKK aşısı 2006 yılında ulusal aşı takvimine iki doz şeklinde girmiş olup 2020 yılındaki son revizyon sonrası ilk doz 12.ayda ikinci doz ise 48.ayda uygulanmaktadır (55, 59).

Kızamıkçık aşısı ile görülen yan etkiler genellikle hafif olup bunlar enjeksiyon yerinde ağrı, miyalji, hafif ateş ve döküntü, lenfadenopatidir (92). Aşının içerisinde bulunan jelatin, neomisin vb maddelere karşı anafilaksi öyküsü olanlarda aşı kontrendikedir.

Kızamıkçık aşısının uygulamasında dikkat edilecek durumlar ve HKHN sonrası kullanımına ilişkin öneriler yukarıda 2.7.3 başlığında kızamık aşısı için belirtilenlerle aynıdır (87).

### **2.7.5. Kabakulak Aşısı:**

Kabakulak virüsü Paramyxoviridae'nin bir üyesi olup zarflı, segmentsiz, negatif RNA virüsüdür. Damlacık ve doğrudan temas yoluyla bulaşan virüsün tek kaynağı insandır. Kabakulak enfeksiyonunda klinik belirtiler; parotis bezinde tek veya çift taraflı ağrılı şişlik, ensefalit, menenjit, orşit, miyokardit, pankreatit ve nefrit olabilir. Kabakulak virüsü çok nörotropik bir virüs olup çoğunlukla enfeksiyon kendini sınırlar ama bazen nöbet, kranial sinir paralizi, işitme kaybı, hidrosefali ile sonuçlanabilir (93).

Canlı güçsüzleştirilmiş virüs aşısı olan kabakulak aşısının günümüzde kullanılan Jeryl-Lynn, Urabe-Am9, Leningard-3, Leningard-Zagreb, RIT4385, Hoshino, Miyahara vb değişik suşları mevcuttur. Kabakulak aşısının tekli, ikili kızamık-kabakulak veya üçlü kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) olmak üzere formları olup günümüzde en sık

kullanımı KKK şeklindedir. Kabakulak aşılması ile kabakulak enfeksiyonu ve viral ensefalit insidansında azalma meydana gelmiştir (94).

Aşılama sonrası kişilerin %97 sinden fazlasında antikor geliştiği saptanmış olup uzun süreli bağışıklık için aşının 2 doz yapılması önerilmektedir. İki doz aşı yapılan bireylerde hastalık riskinin %75-%95 oranında azaldığı saptanmıştır (86).

Ülkemizde kabakulak aşısı 2006 yılında KKK aşısı olarak ulusal bağışıklama takvimine girmiş olup son güncelleme ile birlikte ilk doz 12.ayda ikinci doz ise 48.ayda yapılmaktadır (55, 59).

Kabakulak aşısı sonrası görülen yan etkiler genellikle hafif ve nadirdir. En yaygın yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı ve şişlikken seyrek olarak hafif ateş, parotit, artrit, sensörinöral işitme kaybı ve orşit gelişebilmektedir. Aseptik menenjit ise kullanılan aşı suşuna bağlı olarak değişik sıklıkta (1/400- 1/1.5000.000) görülmektedir. Aseptik menenjit ortalama aşıdan 18-34 gün sonraya ortaya çıkmaktadır. Bazı vakalarda klinik olarak önemli hastalık oluşturmeyen BOS pleositozu gözlenebilir (95).

Kabakulak aşısının uygulamasında dikkat edilecek durumlar ve HKHN sonrası kullanımına ilişkin öneriler yukarıda 2.7.3 başlığında kızamık aşısı için belirtilenlerle aynıdır (87).

### **2.7.6. Suçiçeği Aşısı:**

Varicella zoster virüsü (VZV), çift sarmallı DNA genomuna sahip alfa herpes virüs ailesine ait virüstür. Solunum yolu ve veziküllerdeki sıvı ile doğrudan temasla bulaşmaktadır. Virüsün ana hedefi T lenfositler, epitel hücreleri ve ganglionlar olup birincil enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlamaktadır. Enfeksiyonun geçmesinden sonra virüs dorsal ganglionlara yerleşmektedir ve ilerleyen dönemde reaktivasyonu sonucunda herpes zoster kliniği ortaya çıkmaktadır. Suçiçeğine bağlı komplikasyonlardan en

yaygın görüleni döküntülere eklenen ikincil bakteriyel enfeksiyon olup hastalarda pnömoni ve nörolojik hastalıklar görülen diğer komplikasyonlardandır. Nörolojik komplikasyonlar arasında meningoensefalit, nevralji, vaskülopati, dev hücreli arterit vb yer almaktadır (96).

Suçiçeği aşısı ile bağışıklamanın başlamasıyla birlikte enfeksiyona yakalanma, virüse bağlı hastaneye yatış ve komplikasyonlara yakalanma oranı belirgin derecede azalmıştır. Aşı Amerika'da 1995-2006 yılları arasında tek doz olarak kullanılmış, iyi bir aşılama oranına rağmen ilerleyen dönemde okullarda yeniden suçiçeği enfeksiyonu görülmesi nedeniyle ABD Bağışıklama Danışma Kurulu 2007 yılında aşuya karşı daha etkili bağışıklık yanıtı oluşturmak amacıyla çocukluk çağı aşılamasının iki doz olarak yapılmasını önermiştir (97). Ülkemizin ulusal bağışıklama programında suçiçeği aşısı 12.ayda tek doz olarak yapılmaktadır. Farklı ülkelerde aşı şeması 1-12 yaş arasında tek veya iki doz, 13 yaş ve üzerinde ise iki doz şeklinde kullanılmaktadır. İki aşı dozu arasındaki süre 1-12 yaş arasında en az 12 hafta iken 13 yaş ve üzerindeki kişilerde 4-6 hafta olarak belirlenmiştir (55).

Aşı içerisinde bulunan canlı güçsüzleştirilmiş VZV, latent enfeksiyon oluşturabilir ve ardından herpes zoster kliniği olarak yeniden aktif hale gelebilir. Fakat hem sağlıklı hem de bağışıklığı baskılanmış çocuklarda aşılamadan sonra herpes zoster gelişimi riski doğal VZV enfeksiyonundan daha düşüktür (98).

Canlı güçsüzleştirilmiş aşı olması nedeniyle immunsupresif tedavi alan hastalarda, kazanılmış veya konjenital T lenfosit bozukluğu olanlarda, aşı içerisindeki maddelere karşı anafilaksi öyküsü bulunanlarda ve gebelerde kontrendikedir(86).

Suçiçeği aşısı yapılırken dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır. Malign hastalığının remisyonda olduğu ve en az 3 aydır kemoterapi almayan hastalara tekli suçiçeği aşısı yapılabilir (55). Yapılan çalışmalar remisyonda olan akut lenfoblastik lösemili çocuklarda aşının

güvenli olduğunu, fakat %90 üzerinde serokonversiyon oranını sağlamak için iki doz aşı yapılması gerektiğini göstermiştir(99).

Aşıya bağlı virüsün temasla bulaşma olasılığı düşük olup aşılanan kişinin ailesinde bulunan immun yetmezlikli bireyin, aşılanan kişide döküntü olmadığı sürece herhangi bir önlem almasına gerek yoktur (55). Canlı güçsüzleştirilmiş aşı olması nedeniyle immunsupresyon yaratacak dozda kortikosteroid kullanan hastalarda ve kan ürünü, immunglobulin alan hastalarda aşılama için belirlenen süre boyunca beklenmelidir (87).

Aşıya bağlı gelişen yan etkiler genellikle hafiftir. En sık enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, geçici döküntü ve hafif ateş görülür. Aşı sonrası ciddi komplikasyonlar nadir olup bunlara pnömoni, menenjit, zoster, trombositopeni örnek olarak verilebilir. KKKS (kombine kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği) aşısının eş zamanlı farklı yerlerden yapılan KKK ve suçiçeği aşısından farklı olarak yüksek ateş ve febril konvülsiyon sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (97).

Hematopoetik kök hücre alıcısına suçiçeği aşısının uygulanmasında IDSA önerileri KKK aşısı ile benzer olup; HKHN'den sonra 24 ay geçmişse, kronik GVHD yoksa, immunsupresif tedavi kesilmişse ve son intravenöz immunglobulin dozunun üzerinden 8-11 ay geçmiş ise hastaya üç ay ara iki doz uygulanması şeklindedir(48).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2012-2020 yılların arasında HKHN uygulanmış olması
2. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası aşılamaının Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda protokole uygun tamamlanmış olması
3. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası aşılama ardından hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği serolojilerinin istenmiş, incelenmiş ve sonucunun kayıtlı olması

#### **3.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

Hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarında hasta bazında nakil tarihi, GVHD varlığı, aşılama şeması, serolojik yanıt vb. temel verilerin eksik olması durumunda hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **3.3. Aşı Uygulamaları ve Serolojik Yanıtlar**

**Tam aşı olma ölçütleri:** Aşılama için yeterli lenfosit sayısı, yaşa uygun lenfosit alt grubu sayı ve oranına ulaşıldığının Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilerek aşılama onayının verilmesi ardından aşılamaya başlanmış alıcılarda her bir aşı için aşağıdaki koşulların karşılanmış olması:

**Hepatit A aşısı için;** HKHN sonrası aşılama en erken 6. ayda başlanmış olması, en az 6 ay arayla iki doz yaşa uygun doz içeren hepatit A aşısı uygulanmış olması.

**Hepatit B aşısı için;** HKHN sonrası aşılama en erken 6. ayda başlanmış olması, toplam 3 doz hepatit B aşısının uygulanmış olması ve birinci dozla ikinci doz arasında en az 4 hafta, ikinci dozla üçüncü doz arasında en az 8 hafta, birinci dozla üçüncü doz arasında en az 16 hafta süre bırakılmış olması.

**KKK aşısı için;** HKHN sonrası aşılama en erken 24. ayda başlanmış olması, graft versus host hastalığının olmaması, son kan/kan ürünü/immün supresif kullanımından sonra yeterli sürenin geçmesi koşulu ile en az 3 ay ara ile toplam 2 doz aşının uygulanmış olması

**Suçiçeği aşısı için;** HKHN sonrası aşılama en erken 24. ayda başlanmış olması, graft versus host hastalığının olmaması, son kan/kan ürünü/immün supresif kullanımından sonra yeterli sürenin geçmesi koşulu ile en az 3 ay ara ile toplam 2 doz aşının uygulanmış olması

#### **Serolojik yanıt:**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmış olan serolojik testler değerlendirilmiştir. Aşılama tamamlandıktan yani son doz aşıdan en az bir ay sonra alınan serumda aşıya karşı bağışıklık değerlendirilmiştir. Hepatit B aşısı için AntiHBs titresi <10 mIU/mL olanlar aşıya yanıtız olarak tanımlanırken, AntiHBs titresi ≥10 mIU/mL olanlar aşıya yanıtılı olarak kabul edilmiştir. Hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak için laboratuvar tarafından verilen negatif ve pozitif değerleri dikkate alınmıştır.

### **3.4. İstatiksel Yöntemler**

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler parametrik test varsayımları sağlanmadığı için medyan (IQR: 25-75.persentil) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare Fisher Freeman Halton Exact Test, iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için T.C. Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2021 tarih ve 70904504/625 sayılı karar numarası ile etik ve bilimsel açıdan sorun olmadığına dair onay alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde 2012-2020 yılları arasında toplam 368 hastaya hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış olup 128 hasta nakil sonrası erken dönemde vefat etmiş, 95 hastanın ise çeşitli nedenlerle (başka merkeze sevk, başka yerleşim yerine yerleşme, takipten çıkma vb.) verilerine ulaşılammıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 145 hastanın ortalama nakil yaşı 7 (3-10), ortalama aşılama yaşı ise 8 (5-12) yıl olarak hesaplandı. Kız hastaların oranı %42,8, erkek hastaların oranı %57,2'di. Primer hastalıkların dağılımı değerlendirildiğinde olguların 44'üne (%30,3) hemoglobinopati, 39'una (%26,9) malignite, 29'una (%20) aplastik anemi, 29'una (%20) immün yetmezlik/immün disregülasyon, 4'üne (%2,8) ise metabolik hastalık nedeniyle HKHN yapıldığı gözlemlendi. Olguların %11,7'sinde en az bir komorbid hastalık bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| <b>Değişkenler (n=145)</b>               | <b>N (%)</b> |
|------------------------------------------|--------------|
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i>     | 7 (3-10)     |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i>   | 8 (5-12)     |
| Cinsiyet (n=145)                         |              |
| Kız                                      | 62 (42,8)    |
| Erkek                                    | 83 (57,2)    |
| Primer hastalık                          |              |
| Hemoglobinopati                          | 44 (30,3)    |
| Talasemi                                 | 43 (29,7)    |
| Orak Hücre Anemisi                       | 1 (0,7)      |
| Malignite                                | 39 (26,9)    |
| ALL                                      | 14 (9,7)     |
| AML                                      | 12 (8,3)     |
| Lenfomalar                               | 2 (1,4)      |
| Diğer (nöroblastom,ewing sarkom,wilms..) | 11 (7,6)     |
| Aplastik anemi                           | 29 (20)      |
| Fanconi anemisi                          | 18 (12,4)    |
| Aplastik anemi                           | 6 (4,1)      |
| Diamond- Blackfan anemisi                | 3 (2,1)      |
| MDS                                      | 2(1,4)       |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon            | 29 (20)      |
| Primer immün yetmezlik                   | 19 (13,1)    |
| Kronik granülomatöz hastalık             | 6 (4,1)      |
| HLH                                      | 4 (2,8)      |
| Metabolik hastalık                       | 4 (2,8)      |
| Komorbid hastalık                        |              |
| Var                                      | 17 (11,7)    |
| Yok                                      | 128 (88,3)   |

Kısaltmalar: ALL; Akut Lenfoblastik Lösemi, AML; Akut Miyeloid Lösemi, HLH;Hemofagositik Lenfositosis Hastalığı MDS;Miyelodisplastik Sendrom

Tablo 4.2.'de hastalara yapılan transplantasyonlar ile ilgili özellikler sunulmuştur. Hastaların %95,9'una allojenik, %3,4'üne otolog %0,7'sine haploidentik transplantasyon uygulanmıştı. Donörlerin büyük çoğunluğu kardeş (%46,2) ya da akraba dışı (%44.1) donördü. Donörlerin ortalama yaşı 22 (10-29) yıldı.

Hastalarda hazırlık rejimi olarak en sık kullanılan ilaçlar fludarabin (%64,3), busulfan (%58,7), siklosporin (%44,8), thiotepa (%25,9) ve treosulfan (%17,5)'di. GVHD profilaksisinde ise en sık kullanılan ilaç siklosporindi (%98,6). Bunu antitimosit globulin (ATG) (%71,4) ve metotreksat (MTX) (%66,4) izlemekteydi. Hastaların %6,2'sine tüm vücut ışınlama (TBI) uygulanmıştı.

Kök hücre kaynağı olarak %76,6 oranında kemik iliği, %20,7 oranında periferik kan ve %2,8 oranında kordon kanı kullanılmıştı.

Hastaların %38,6'sında (n=56) GVHD gelişmişti. Bunların 48'i akut, 8'i kronikti. GVHD gelişen 56 hastanın GVHD tedavisinde steroid (%87,5), mikofenolat mofetil (MMF) (%48,2), tacrolimus (%32,1) siklosporin (%23,2), ruksolitininib (%12,5) ve budesonid (%10,7) kullanılmıştı.

Çalışma grubunda 5 hastanın (%3,4) splenektomi öyküsü bulunmaktaydı.

Tablo 4. 2. Hematopoetik kök hücre nakli süreciyle ilgili değişkenler

| Değişkenler                                  | N(%)       |
|----------------------------------------------|------------|
| <b>Transplant tipi (n=145)</b>               |            |
| Allojenik                                    | 139 (95,9) |
| Otolog                                       | 5 (3,4)    |
| Haploidentik                                 | 1 (0,7)    |
| <b>Donör (n=145)</b>                         |            |
| Kardeş                                       | 67 (46,2)  |
| Akraba dışı                                  | 64 (44,1)  |
| Anne veya baba                               | 5 (3,4)    |
| Otolog                                       | 5 (3,4)    |
| Yakın akraba                                 | 4 (2,8)    |
| <b>Donör yaşı (yıl), Medyan(IQR) (n=139)</b> | 22(10-29)  |
| <b>İlaçlar (n=143)</b>                       |            |
| Fludarabin                                   | 92(64,3)   |
| Busulfan                                     | 84(58,7)   |
| Siklosporin                                  | 64(44,8)   |
| Thiotepa                                     | 37(25,9)   |
| Treosulfan                                   | 25(17,5)   |
| Melfalan                                     | 14(9,8)    |

| <b>Değişkenler</b>               | <b>N(%)</b> |
|----------------------------------|-------------|
| Etoposid                         | 8(5,6)      |
| Karboplatin                      | 1(0,7)      |
| <b>GVHD profilaksi (n=140)</b>   |             |
| Siklosporin                      | 138 (98,6)  |
| ATG                              | 100 (71,4)  |
| MTX                              | 93 (66,4)   |
| MMF                              | 14 (10)     |
| Siklofosfamid (n=140)            | 4 (2,9)     |
| Tacrolimus                       | 1 (0,7)     |
| <b>TBİ (n=145)</b>               |             |
| Evet                             | 9 (6,2)     |
| Hayır                            | 136 (93,8)  |
| <b>Kök Hücre kaynağı (n=145)</b> |             |
| Kemik iliği                      | 111 (76,6)  |
| Periferik kan                    | 30 (20,7)   |
| Kordon kanı                      | 4 (2,8)     |
| <b>GVHD (n=145)</b>              |             |
| Var                              | 56 (38,6)   |
| Akut                             | 48 (33,1)   |
| Kronik                           | 8 (5,5)     |
| Yok                              | 89 (61,4)   |
| <b>GVHD tedavi</b>               |             |
| Steroid (n=56)                   | 49 (87,5)   |
| MMF (n=56)                       | 27 (48,2)   |
| Tacrolimus (n=56)                | 18 (32,1)   |
| Siklosporin (n=56)               | 13 (23,2)   |
| Ruksolitinib (n=56)              | 7 (12,5)    |
| Budesonid (n=56)                 | 6 (10,7)    |
| <b>Splenektomi (n=145)</b>       |             |
| Evet                             | 5(3,4)      |
| Hayır                            | 140(96,6)   |

Kısaltmalar: ATG; Anti-Timosit Globulin GVHD;Graft Versus Host Disease, MMF; Mikofenalat Mofetil, MTX; Metotreksat, TBİ:Tüm Vücut Işınlama

Donörlerin 76'sında seroloji kaydı bulunabildi. Donör serolojileri incelendiğinde HAV IgG pozitiflik oranının %56,6, HBV IgG pozitiflik oranının %63,2, kızamık IgG pozitiflik oranının %53,9, kızamıkçık IgG pozitiflik oranının %90,8, suçiçeği IgG pozitiflik oranının %82,7 olduğu gözlemlendi (Tablo 4.3.).

Tablo 4. 3. Donörlerin hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroloji sonuçları

| Değişkenler           | N(%)     |
|-----------------------|----------|
| Donör seroloji (Ig G) |          |
| HAV (n=76)            |          |
| Negatif               | 33(43,4) |
| Pozitif               | 43(56,6) |
| Greyzon               | 0(0)     |
| HBV (n=76)            |          |
| Negatif               | 28(36,8) |
| Pozitif               | 48(63,2) |
| Greyzon               | 0(0)     |
| Kızamık (n=76)        |          |
| Negatif               | 27(35,5) |
| Pozitif               | 41(53,9) |
| Greyzon               | 8(10,5)  |
| Kızamıkçık (n=76)     |          |
| Negatif               | 2(2,6)   |
| Pozitif               | 69(90,8) |
| Greyzon               | 5(6,6)   |
| Kabakulak (n=76)      |          |
| Negatif               | 12(15,8) |
| Pozitif               | 58(76,3) |
| Greyzon               | 6(7,9)   |
| Suçiçeği (n=75)       |          |
| Negatif               | 10(13,3) |
| Pozitif               | 62(82,7) |
| Greyzon               | 3(4)     |

Kısaltmalar: HAV; hepatit A virüs, HBV; hepatit B virüs

Alıcıların transplantasyon öncesi aşılanma durumu incelendiğinde yaklaşık olarak üçte ikisinin (90/145) kaydına ulaşılabilirdi. Kaydına ulaşılabilenlerin %50,6'sının hepatit A'ya karşı, %90'ının hepatit B'ye karşı, %77,3'ünün kızamık, kızamıkçık ve kabakulağa karşı, %47,2'sinin ise suçiçeğine karşı nakil öncesinde tam aşıllı olduğu gözlemlendi. Nakil öncesi dönemde hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeğine karşı tam aşıllı, eksik aşıllı ya da aşısız olma durumu aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Alıcının Transplantasyon Öncesi Aşılama Durumu

| Değişkenler                                    | N(%)     |
|------------------------------------------------|----------|
| Alıcının transplantasyon öncesi aşılama durumu |          |
| HAV ( <i>n</i> =89)                            |          |
| Aşılama yok                                    | 42(47,2) |
| Eksik doz aşılama                              | 2(2,2)   |
| Tam doz aşılama                                | 45(50,6) |
| HBV ( <i>n</i> =90)                            |          |
| Aşılama yok                                    | 1(1,1)   |
| Eksik doz aşılama                              | 8(8,9)   |
| Tam doz aşılama                                | 81(90)   |
| Kızamık ( <i>n</i> =88)                        |          |
| Aşılama yok                                    | 19(21,6) |
| Eksik doz aşılama                              | 1(1,1)   |
| Tam doz aşılama                                | 68(77,3) |
| Kızamıkçık ( <i>n</i> =88)                     |          |
| Aşılama yok                                    | 19(21,6) |
| Eksik doz aşılama                              | 1(1,1)   |
| Tam doz aşılama                                | 68(77,3) |
| Kabakulak ( <i>n</i> =88)                      |          |
| Aşılama yok                                    | 19(21,6) |
| Eksik doz aşılama                              | 1(1,1)   |
| Tam doz aşılama                                | 68(77,3) |
| Suçiçeği ( <i>n</i> =89)                       |          |
| Aşılama yok                                    | 47(52,8) |
| Eksik doz aşılama                              | 0(0)     |
| Tam doz aşılama                                | 42(47,2) |

Kısaltmalar: HAV; hepatit A virüs, HBV; hepatit B virüs

Tablo 4.5. ile hastaların immun yanıtını etkileyebilecek laboratuvar değerleri gösterilmiştir. Aşılama esnasında ölçülen 25-OH-D vitamini serum düzeylerinin hastaların %4,4'ünde 0-11 µg/L (D vitamini eksikliği), %44'ünde 12-20 µg/L (D vitamini yetersizliği), %51,6'sında ise >20 µg/L (normal düzey) olduğu saptandı. Aşılama esnasında ölçülen B12 vitamini düzeylerinde ise <100 ng/L değeri hiç olmayıp, %3,5'inde 100-199 ng/L, %23,3'ünde 200-299 ng/L %73,3'ünde >300 ng/L'ydi.

Cansız aşılarla aşılanmaya başlama zamanı transplantasyondan 6-12 ay sonra olanların oranı %19,3, 13-24 ay sonra olanların oranı %62,1, >25 ay sonra olanların oranı %18,6 idi.

Cansız aşılama öncesi değerlendirilen absolü lenfosit sayısı (ALS) %98,6 hastada, CD4<sup>+</sup> lenfosit sayısı %66,2 hastada ve CD4<sup>+</sup> lenfosit oranı ise %53,1 hastada yaşa göre normal olarak sınırlardaydı. Cansız aşılama öncesi değerlendirilen ortalama CD8<sup>+</sup> lenfosit sayısı 1186 (789-1640), ortalama CD8<sup>+</sup> lenfosit oranı ise %38'di (%31-%49).

Canlı aşılama başlangıç zamanı transplantasyondan 0-23 ay sonra olanların oranı %0,8, 24-36 ay sonra olanların oranı %86,9, 37-48 ay sonra olanların oranı %7,4, >48 ay sonra olanların oranı %4,9'du. Canlı aşılama öncesi değerlendirilen absolü lenfosit sayısı (ALS) hastaların tamamında, CD4<sup>+</sup> lenfosit sayısı hastaların %84,3'ünde, CD4<sup>+</sup> lenfosit oranı ise hastaların %74,8'inde yaşa göre normal değerlerdeydi. Canlı aşılama öncesi ölçülen ortalama CD8<sup>+</sup> lenfosit sayısı 1167±461, CD8<sup>+</sup> lenfosit oranı %36±9'du (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 5. Laboratuvar değerleri ve aşılama başlama zamanları

| Değişkenler                                                                            | N(%)           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Vitamin D ( <i>n</i> =91)                                                              |                |
| 0-11 µg/L                                                                              | 4(4,4)         |
| 12-20 µg/L                                                                             | 40(44)         |
| >20 µg/L                                                                               | 47(51,6)       |
| Vitamin B12 ( <i>n</i> =86)                                                            |                |
| 100-199 ng/L                                                                           | 3(3,5)         |
| 200-299 ng/L                                                                           | 20(23,3)       |
| >300 ng/L                                                                              | 63(73,3)       |
| Nakil sonrası cansız aşılama başlanma zamanı<br>( <i>n</i> =145)                       |                |
| 6-12 ay                                                                                | 28(19,3)       |
| 13-24 ay                                                                               | 90(62,1)       |
| >25 ay                                                                                 | 27(18,6)       |
| Cansız aşılama öncesi ALS ( <i>n</i> =142)                                             |                |
| Yaşa göre normal                                                                       | 140(98,6)      |
| Yaşa göre küçük                                                                        | 2(1,4)         |
| Cansız aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı<br>( <i>n</i> =130)              |                |
| Normal                                                                                 | 69(53,1)       |
| Düşük                                                                                  | 61(46,9)       |
| Cansız Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit sayısı<br>( <i>n</i> =130)             |                |
| Normal                                                                                 | 86(66,2)       |
| Düşük                                                                                  | 44(33,8)       |
| Cansız Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı,<br>Medyan(IQR) ( <i>n</i> =130) | 38(31-49)      |
| Cansız Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı<br>Medyan(IQR) ( <i>n</i> =130) | 1186(789-1640) |
| Nakil sonrası canlı aşılama başlanma zamanı<br>( <i>n</i> =122)                        |                |
| 0-23 ay                                                                                | 1(0,8)         |
| 24-36 ay                                                                               | 106(86,9)      |
| 37-48 ay                                                                               | 9(7,4)         |
| >48 ay                                                                                 | 6(4,9)         |
| Canlı aşılama öncesi ALS ( <i>n</i> =119)                                              |                |
| Yaşa göre normal                                                                       | 119(100)       |
| Yaşa göre düşük                                                                        | 0(0)           |

| Değişkenler                                                             | N(%)     |
|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| Canlı aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı<br>(n=115)         |          |
| Normal                                                                  | 86(74,8) |
| Düşük                                                                   | 29(25,2) |
| Canlı aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit sayısı<br>(n=115)        |          |
| Normal                                                                  | 97(84,3) |
| Düşük                                                                   | 18(15,7) |
| Canlı aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı, Ort±SS<br>(n=115) | 36±9     |
| Canlı aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı Ort±SS<br>(n=115) | 1167±461 |

Kısaltmalar: ALS; Absolü lenfosit sayısı

Çalışma kapsamında seroloji yanıtı değerlendirilen aşılarla karşı oluşan yanıt oranı Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası primer aşılama tamamlandığında gözlenen serolojik yanıt oranları

| Aşı        | Seroloji yanıtına ulaşılabilen kişi | Seropozitif |      | Seronegatif |      | Greyzone |      |
|------------|-------------------------------------|-------------|------|-------------|------|----------|------|
|            |                                     | N           | %    | N           | %    | N        | %    |
| HAV        | 76                                  | 74          | 97,4 | 2           | 2,6  | 0        | 0    |
| HBV        | 81                                  | 78          | 96,2 | 2           | 2,5  | 1        | 1,3  |
| Kızamık    | 65                                  | 54          | 83,1 | 8           | 12,3 | 3        | 4,6  |
| Kızamıkçık | 65                                  | 61          | 93,8 | 4           | 6,2  | 0        | 0    |
| Kabakulak  | 64                                  | 45          | 70,3 | 11          | 17,1 | 8        | 12,6 |
| Suçiçeği   | 62                                  | 54          | 87,1 | 7           | 11,2 | 1        | 1,7  |

#### 4.1. Hepatit A Aşısı

Verileri değerlendirilen hastalardan 76'sının tıbbi kayıtlarında aşılama sonrası hepatit A serolojisine ulaşılabildi. Bu 76 hastanın 74'ünde hepatit A serolojisi pozitif, 2'sinde negatif olarak saptandı. Hepatit A tam doz aşılması sonrası hasta grubunda seropozitiflik oranı %97.4 bulundu. Seronegatif olan bir hastanın seroloji yanıtı ise takibinde ek doz aşılama sonrası pozitif oldu (Tablo 4.7.).

Tablo 4. 7. HAV aşısı serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 74                          | 2                           | 0                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 1                           | 0                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 75                          | 1                           | 0                       |

Seronegatif olan iki hasta ve seropozitif olan 74 hasta hepatit A seroloji yanıtını etkileyebilecek etmenlere göre analiz edildi. Seronegatif olanlarla seropozitif olanlar arasında nakil yaşı, aşılanma yaşı, nakilden sonra aşılamaya kadar geçen süre, aşılama öncesi ALS değerleri, CD4+ hücre sayı ve oranları, 25-OH-D ve B12 vitamini değerleri ve diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8). Seronegatif olan hasta sayısı iki olduğu için bazı analizler yapılamadı. Bu hastaların birinin primer tanısı AML, diğerinin ise Fanconi aplastik anemisiydi. Eşlik eden başka hastalıkları ve splenektomi öyküleri bulunmamaktaydı. Ancak bir hastada akut GVHD gelişmişti.

Tablo 4. 8. Hepatit A aşı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin birincil aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=2) | Seropozitif<br>(n=74) | p     |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                  | n(%)                 | n(%)                  |       |
| N, %(Satır)                                      | 2(2,6)               | 74(97,4)              |       |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=76)   | 11(10-12)            | 7(5-11)               | 0,240 |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=76) | 13(13-13)            | 9(6-12)               | 0,191 |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=76)           |                      |                       | 0,570 |
| 6-12 ay                                          | 0(0)                 | 13(17,6)              |       |
| 13-24 ay                                         | 1(50)                | 49(66,2)              |       |
| >25 ay                                           | 1(50)                | 12(16,2)              |       |
| Primer hastalık (n=76)                           |                      |                       | 0,459 |
| Malignite                                        |                      |                       |       |
| ALL                                              | 0(0)                 | 9(12,2)               |       |
| AML                                              | 1(50)                | 6(8,1)                |       |
| Lenfomalar                                       | 0(0)                 | 1(1,4)                |       |
| Diğer (nöroblastom,ewing<br>sarkom,wilms..)      | 0(0)                 | 4(5,4)                |       |
| Aplastik anemi                                   |                      |                       |       |
| Fanconi anemisi                                  | 1(50)                | 10(13,5)              |       |
| Aplastik anemi                                   | 0(0)                 | 2(2,7)                |       |
| Diamond- Blackfan anemisi                        | 0(0)                 | 2(2,7)                |       |
| MDS                                              | 0(0)                 | 1(1,4)                |       |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon                    |                      |                       |       |
| Primer immün yetmezlik                           | 0(0)                 | 7(9,5)                |       |
| Kronik granülomatöz hastalık                     | 0(0)                 | 2(2,7)                |       |
| HLH                                              | 0(0)                 | 1(1,4)                |       |
| Hemoglobinopati                                  |                      |                       |       |
| Talasemi                                         | 0(0)                 | 28(37,8)              |       |
| Orak Hücre Anemisi                               | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Metabolik hastalık                               | 0(0)                 | 1(1,4)                |       |
| Komorbid hastalık (n=76)                         |                      |                       | 0,999 |
| Var                                              | 0(0)                 | 11(14,9)              |       |
| Yok                                              | 2(100)               | 63(85,1)              |       |
| Splenektomi (n=76)                               |                      |                       | 0,999 |
| Evet                                             | 0(0)                 | 5(6,3)                |       |

*Hepatit A aşı yanıtı dağılımı*

| <b>Değişkenler</b>                                     | <b>Seronegatif</b> | <b>Seropozitif</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                                                        | <b>(n=2)</b>       | <b>(n=74)</b>      |          |
|                                                        | <b>n(%)</b>        | <b>n(%)</b>        |          |
| Transplant tipi (n=76)                                 |                    |                    | 0,999    |
| Allojenik                                              | 2(100)             | 75(94,9)           |          |
| Haploidentik                                           | 0(0)               | 1(1,3)             |          |
| Otolog                                                 | 0(0)               | 3(3,8)             |          |
| Donör (n=76)                                           |                    |                    | 0,999    |
| Anne veya baba                                         | 0(0)               | 2(2,5)             |          |
| Kardeş                                                 | 0(0)               | 44(55,7)           |          |
| Yakın akraba                                           | 0(0)               | 3(3,8)             |          |
| Akraba dışı                                            | 2(100)             | 27(34,2)           |          |
| Otolog                                                 | 0(0)               | 3(3,8)             |          |
| Kök hücre kaynağı (n=76)                               |                    |                    | 0,999    |
| Kemik iliği                                            | 2(100)             | 68(86,1)           |          |
| Periferik kan                                          | 0(0)               | 9(11,4)            |          |
| Kordon kanı                                            | 0(0)               | 2(2,5)             |          |
| GVHD durumu (n=76)                                     |                    |                    | 0,105    |
| Var                                                    | 1(50)              | 27(34,2)           |          |
| Yok                                                    | 1(50)              | 52(65,8)           |          |
| GVHD süre (n=25)                                       |                    |                    | 0,999    |
| Akut                                                   | 0(0)               | 22(81,5)           |          |
| Kronik                                                 | 1(100)             | 5(18,5)            |          |
| Alıcının nakil öncesi HAV aşısı (n=46)                 |                    |                    | na       |
| Aşılama yok                                            | 0(0)               | 22(47,8)           |          |
| Eksik doz aşılama                                      | 0(0)               | 0(0)               |          |
| Tam doz aşılama                                        | 0(0)               | 24(52,2)           |          |
| Aşılama öncesi ALS (n=74)                              |                    |                    |          |
| Yaşa göre normal                                       | 2(100)             | 72(100)            | na       |
| Yaşa göre küçük                                        | 0(0)               | 0(0)               |          |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı (n=66)  |                    |                    | 0,189    |
| Normal                                                 | 0(0)               | 37(57,8)           |          |
| Düşük                                                  | 2(100)             | 27(42,2)           |          |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit sayısı (n=66) |                    |                    | 0,517    |
| Normal                                                 | 1(50)              | 45(70,3)           |          |
| Düşük                                                  | 1(50)              | 19(29,7)           |          |

#### *Hepatit A aşı yanıtı dağılımı*

| <b>Değişkenler</b>                                                        | <b>Seronegatif</b> | <b>Seropozitif</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                                                                           | <b>(n=2)</b>       | <b>(n=74)</b>      |          |
|                                                                           | <b>n(%)</b>        | <b>n(%)</b>        |          |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı, <i>Medyan(IQR) (n=66)</i> | 42(41-43)          | 36(30-47)          | 0,493    |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı <i>Medyan(IQR) (n=66)</i> | 1533(1148-1918)    | 1112(772-1557)     | 0,373    |
| Vitamin D ( <i>n=50</i> )                                                 |                    |                    | 0,566    |
| 0-11 µg/L                                                                 | 0(0)               | 3(6,2)             |          |
| 12-20 µg/L                                                                | 0(0)               | 19(39,6)           |          |
| >20 µg/L                                                                  | 2(100)             | 26(54,2)           |          |
| Vitamin B12 ( <i>n=45</i> )                                               |                    |                    | 0,999    |
| 100-199 ng/L                                                              | 0(0)               | 2(4,7)             |          |
| 200-299 ng/L                                                              | 0(0)               | 13(30,2)           |          |
| >300 ng/L                                                                 | 2(100)             | 28(65,1)           |          |

Mann Whitney U, Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact testna: not applicable

Kısaltmalar: ALL;Akut Lenfoblastik Lösemi, ALS;Absolü Lenfosit Sayısı, AML;Akut Miyeloid Lösemi, GVHD;Graft Versus Host Disease, HAV:hepatit A virüsü, HLH; Hemofagositik Lenfositosis Hastalığı, MDS;Miyelodisplastik Sendrom

## **4.2. Hepatit B Aşısı**

Çalışma grubunda aşılama sonrası hepatit B serolojisi değerlendirilen 81 hasta vardı. Bu 81 hastanın 78'sinin seroloji yanıtı pozitif, ikisinin seroloji yanıtı negatif, bir tanesinin seroloji yanıtı ise greyzundu. Seronegatif olan bir hastanın seroloji yanıtının ise ek doz aşılama sonrası pozitif olduğu görüldü (Tablo 4.9.). Seroloji yanıtı greyzon olan hasta karşılaştırmaya dahil edilmedi. Primer hepatit B aşılama şeması sonrası seropozitiflik oranı %97,5 (78/80) saptandı.

Tablo 4. 9. HBV aşı serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 78                          | 2                           | 1                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 1                           | 0                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 79                          | 1                           | 1                       |

Üç dozluk hepatit B primer aşılama şeması sonrasında seropozitif (n:78) ve seronegatif (n:2) olan hastalar hepatit B seroloji yanıtını etkileyebilecek etmenlere göre analiz edildi. Aşılama yaşı ve nakil yaşı ortanca değerleri seronegatif olan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,532$  ve  $p=0,668$ ). Komorbid hastalık seronegatif olan 2 hastada da var iken seropozitif olan hastaların %14,1'inde gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,025$ ). Aşılama öncesi  $CD8^+$  ortanca değeri seronegatif olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (2239 ve 1112;  $p=0,017$ ). Diğer tüm değişkenler gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4.10.).

Tablo 4. 10. Hepatit B aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin birincil aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=2) | Seropozitif<br>(n=78) | p     |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                  | n(%)                 | n(%)                  |       |
| N, %(Satır)                                      | 2( 2,5)              | 78(97,5)              |       |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=80)   | 11(5-16)             | 7(4-10)               | 0,532 |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=80) | 12(6-17)             | 9(6-12)               | 0,668 |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=80)           |                      |                       | 0,612 |
| 6-12 ay                                          | 1(50)                | 14(17,9)              |       |
| 13-24 ay                                         | 1(50)                | 49(62,8)              |       |
| >25 ay                                           | 0(0)                 | 15(19,2)              |       |
| Primer hastalık (n=80)                           |                      |                       | 0,999 |
| Malignite                                        |                      |                       |       |
| ALL                                              | 0(0)                 | 9(11,5)               |       |
| AML                                              | 0(0)                 | 6(7,7)                |       |
| Lenfomalar                                       | 0(0)                 | 2(2,6)                |       |
| Diğer (nöroblastom,ewing<br>sarkom,wilms..)      | 0(0)                 | 6(7,7)                |       |
| Aplastik anemi                                   |                      |                       |       |
| Fanconi anemisi                                  | 1(50)                | 12(15,4)              |       |
| Aplastik anemi                                   | 0(0)                 | 2(2,6)                |       |
| Diamond- Blackfan anemisi                        | 0(0)                 | 2(2,6)                |       |
| MDS                                              | 0(0)                 | 1(1,3)                |       |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon                    |                      |                       |       |
| Primer immün yetmezlik                           | 0(0)                 | 7(9)                  |       |
| Kronik granüloamatöz hastalık                    | 0(0)                 | 3(3,8)                |       |
| HLH                                              | 0(0)                 | 1(1,3)                |       |
| Hemoglobinopati                                  |                      |                       |       |
| Talasemi                                         | 1(50)                | 26(33,3)              |       |
| Orak Hücre Anemisi                               | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Metabolik hastalık                               | 0(0)                 | 1(1,3)                |       |
| Komorbid hastalık (n=80)                         |                      |                       | 0,025 |
| Var                                              | 2(100)               | 11(14,1)              |       |
| Yok                                              | 0(0)                 | 67(85,9)              |       |
| Splenektomi (n=80)                               |                      |                       | 0,122 |
| Evet                                             | 1(50)                | 4(5,1)                |       |
| Hayır                                            | 1(50)                | 74(94,9)              |       |

*Hepatit B aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                               | Seronegatif<br>(n=2) | Seropozitif<br>(n=78) | p     |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                           | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Transplant tipi (n=80)                                    |                      |                       | 0,999 |
| Allojenik                                                 | 2(100)               | 74(94,9)              |       |
| Haploidentik                                              | 0(0)                 | 1(1,3)                |       |
| Otolog                                                    | 0(0)                 | 3(3,8)                |       |
| Donör (n=80)                                              |                      |                       | 0,999 |
| Anne veya baba                                            | 0(0)                 | 2(2,6)                |       |
| Kardeş                                                    | 1(50)                | 43(55,1)              |       |
| Yakın akraba                                              | 0(0)                 | 3(3,8)                |       |
| Akraba dışı                                               | 1(50)                | 27(34,6)              |       |
| Otolog                                                    | 0(0)                 | 3(3,8)                |       |
| Kök hücre kaynağı (n=80)                                  |                      |                       | 0,999 |
| Kemik iliği                                               | 2(100)               | 67(85,9)              |       |
| Periferik kan                                             | 0(0)                 | 9(11,5)               |       |
| Kordon kanı                                               | 0(0)                 | 2(2,6)                |       |
| GVHD durumu (n=80)                                        |                      |                       | 0,547 |
| Var                                                       | 0(0)                 | 27(34,6)              |       |
| Yok                                                       | 2(100)               | 51(65,4)              |       |
| GVHD süre (n=27)                                          |                      |                       | na    |
| Akut                                                      | 0(0)                 | 21(77,8)              |       |
| Kronik                                                    | 0(0)                 | 6(22,2)               |       |
| Alıcının nakil öncesi HBV aşısı<br>(n=49)                 |                      |                       | 0,999 |
| Aşılama yok                                               | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Eksik doz aşılama                                         | 0(0)                 | 3(6,2)                |       |
| Tam doz aşılama                                           | 1(100)               | 45(93,8)              |       |
| Aşılama öncesi ALS (n=78)                                 |                      |                       | 0,999 |
| Yaşa göre normal                                          | 2(100)               | 75(98,7)              |       |
| Yaşa göre küçük                                           | 0(0)                 | 1(1,3)                |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit<br>oranı (n=70)  |                      |                       | 0,180 |
| Normal                                                    | 0(0)                 | 40(58,8)              |       |
| Düşük                                                     | 2(100)               | 28(41,2)              |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit<br>sayısı (n=70) |                      |                       | 0,513 |
| Normal                                                    | 1(50)                | 48(70,6)              |       |
| Düşük                                                     | 1(50)                | 20(29,4)              |       |

### Hepatit B aşı yanıtı dağılımı

| Değişkenler                                                               | Seronegatif<br>(n=2) | Seropozitif<br>(n=78) | p            |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
|                                                                           | n(%)                 | n(%)                  |              |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı, <i>Medyan(IQR)</i> (n=70) | 49(37-60)            | 36(30-49)             | 0,239        |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı <i>Medyan(IQR)</i> (n=70) | 2239(2214-2264)      | 1112(772-1582)        | <b>0,017</b> |
| Vitamin D (n=51)                                                          |                      |                       | 0,242        |
| 0-11 µg/L                                                                 | 0(0)                 | 2(4,1)                |              |
| 12-20 µg/L                                                                | 2(100)               | 19(38,8)              |              |
| >20 µg/L                                                                  | 0(0)                 | 28(57,1)              |              |
| Vitamin B12 (n=47)                                                        |                      |                       | 0,298        |
| 100-199 ng/L                                                              | 0(0)                 | 1(2,2)                |              |
| 200-299 ng/L                                                              | 1(100)               | 12(26,1)              |              |
| >300 ng/L                                                                 | 0(0)                 | 33(71,7)              |              |

Mann Whitney U, Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact test

na: not applicable

Kısaltmalar: ALL;Akut Lenfoblastik Lösemi, ALS;Absolü Lenfosit Sayısı, AML;Akut Miyeloid Lösemi, GVHD;Graft Versus Host Disease, HBV:hepatit B virüsü, HLH; Hemofagositik Lenfositosis Hastalığı, MDS;Miyelodisplastik Sendrom

### 4.3. Kızamık Aşısı

Verileri değerlendirilen hastalardan 65'inin tıbbi kayıtlarında aşılama sonrası kızamık aşı serolojisine ulaşılabilirdi. İki doz kızamık aşılaması sonrası 54 hastanın seropozitif, 8 hastanın seronegatif, üç hastanın ise greyzonda olduğu gözlemlendi. Sonucu greyzon olan üç hasta değerlendirmeden çıkarıldığında seropozitiflik oranının %87,1 (54/62) olduğu görüldü. Seronegatif olan 3 hastanın seroloji yanıtı ise ek doz aşılama sonrası pozitifte döndüğü saptandı (Tablo 4.11.).

Tablo 4. 11. Kızamık aşısı serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 54                          | 8                           | 3                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 3                           | 0                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 57                          | 5                           | 3                       |

Greyzon yanıtı karşılaştırmaya dahil edilmedi, seronegatif olan 8 hasta ve seropozitif olan 54 hasta kızamık yanıtını etkileyebilecek etmenlere göre analiz edildi. Aşılama yaşı ve nakil yaşı ortanca değerleri seronegatif olan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,080$  ve  $p=0,199$ ). Diğer değişkenler açısından da seronegatif olanlarla seropozitif olanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12.).

Tablo 4. 12. Kızamık aşı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=8) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                  | n(%)                 | n(%)                  |       |
| N, %(Satır)                                      | 8(12,9)              | 54(87,1)              |       |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=62)   | 10(9-10)             | 7(3-10)               | 0,080 |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=62) | 12(11-12)            | 9(6-13)               | 0,199 |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=62)           |                      |                       | 0,726 |
| 2-3 yıl                                          | 8(100)               | 45(83,3)              |       |
| 3-4 yıl                                          | 0(0)                 | 6(11,1)               |       |
| >4 yıl                                           | 0(0)                 | 3(5,6)                |       |
| Primer hastalık (n=62)                           |                      |                       | 0,778 |
| Malignite                                        |                      |                       |       |
| ALL                                              | 0(0)                 | 8(14,8)               |       |

*Kızamık aşısı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                              | Seronegatif<br>(n=8) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                          | n(%)                 | n(%)                  |       |
| AML                                      | 0(0)                 | 4(7,4)                | 0,999 |
| Lenfomalar                               | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Diğer (nöroblastom,ewing sarkom,wilms..) | 0(0)                 | 4(7,4)                |       |
| Aplastik anemi                           |                      |                       |       |
| Fanconi anemisi                          | 2(25)                | 6(11,1)               |       |
| Aplastik anemi                           | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Diamond- Blackfan anemisi                | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| MDS                                      | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon            |                      |                       |       |
| Primer immün yetmezlik                   | 0(0)                 | 4(7,4)                |       |
| Kronik granülomatöz hastalık             | 0(0)                 | 3(5,6)                |       |
| HLH                                      | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Hemoglobinopati                          |                      |                       |       |
| Talasemi                                 | 6(75)                | 15(27,8)              |       |
| Orak Hücre Anemisi                       | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Metabolik hastalık                       | 0(0)                 | 2(3,7)                | 0,344 |
| Komorbid hastalık (n=62)                 |                      |                       |       |
| Var                                      | 1(12,5)              | 6(11,1)               |       |
| Yok                                      | 7(87,5)              | 48(88,9)              | 0,999 |
| Splenektomi (n=62)                       |                      |                       |       |
| Evet                                     | 1(12,5)              | 2(3,7)                |       |
| Hayır                                    | 7(87,5)              | 52(96,3)              | 0,557 |
| Transplant tipi (n=62)                   |                      |                       |       |
| Allojenik                                | 8(100)               | 51(94,4)              |       |
| Haploidentik                             | 0(0)                 | 1(1,9)                | 0,999 |
| Otolog                                   | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Donör (n=62)                             |                      |                       |       |
| Anne veya baba                           | 0(0)                 | 1(1,9)                | 0,999 |
| Kardeş                                   | 7(87,5)              | 28(51,9)              |       |
| Yakın akraba                             | 0(0)                 | 3(5,6)                |       |
| Akraba dışı                              | 1(12,5)              | 20(37)                | 0,999 |
| Otolog                                   | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Kök hücre kaynağı (n=62)                 |                      |                       |       |
| Kemik iliği                              | 7(87,5)              | 48(88,9)              | 0,999 |
| Periferik kan                            | 1(12,5)              | 5(9,3)                |       |

*Kızamık aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                                           | Seronegatif<br>(n=8) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                                       | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Kordon kanı                                                           | 0(0)                 | 1(1,9)                |       |
| GVHD durumu (n=62)                                                    |                      |                       | 0,450 |
| Var                                                                   | 2(25)                | 24(44,4)              |       |
| Yok                                                                   | 6(75)                | 30(55,6)              |       |
| GVHD süre (n=26)                                                      |                      |                       | 0,999 |
| Akut                                                                  | 2(100)               | 20(83,3)              |       |
| Kronik                                                                | 0(0)                 | 4(16,7)               |       |
| Alıcının nakil öncesi Kızamık aşısı<br>(n=34)                         |                      |                       | 0,608 |
| Aşılama yok                                                           | 0(0)                 | 7(23,3)               |       |
| Eksik doz aşılama                                                     | 0(0)                 | 1(3,3)                |       |
| Tam doz aşılama                                                       | 4(100)               | 22(73,3)              |       |
| Aşılama öncesi ALS (n=61)                                             |                      |                       | na    |
| Yaşa göre normal                                                      | 8(100)               | 53(100)               |       |
| Yaşa göre küçük                                                       | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı<br>(n=58)              |                      |                       | 0,664 |
| Normal                                                                | 6(85,7)              | 37(72,5)              |       |
| Düşük                                                                 | 1(14,3)              | 14(27,5)              |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit<br>sayısı (n=58)             |                      |                       | 0,557 |
| Normal                                                                | 7(100)               | 43(84,3)              |       |
| Düşük                                                                 | 0(0)                 | 8(15,7)               |       |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı,<br>Medyan(IQR) (n=58) | 33(30-37)            | 36(30-42)             | 0,412 |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı<br>Medyan(IQR) (n=58) | 818(528-1285)        | 1071(878-1346)        | 0,279 |
| Vitamin D (n=40)                                                      |                      |                       | 0,559 |
| 0-11 µg/L                                                             | 1(14,3)              | 2(6,1)                |       |
| 12-20 µg/L                                                            | 3(42,9)              | 13(39,4)              |       |
| >20 µg/L                                                              | 3(42,9)              | 18(54,5)              |       |
| Vitamin B12 (n=36)                                                    |                      |                       | 0,337 |
| 100-199 ng/L                                                          | 1(20)                | 1(3,2)                |       |
| 200-299 ng/L                                                          | 1(20)                | 8(25,8)               |       |
| >300 ng/L                                                             | 3(60)                | 22(71)                |       |

Mann Whitney U, Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact test na: not applicable

Kısaltmalar: ALL;Akut Lenfoblastik Lösemi, ALS;Absolü Lenfosit Sayısı, AML;Akut Miyeloid

#### 4.4. Kızamıkçık Aşısı

Tıbbi kayıtlarında iki doz aşılama sonrası kızamıkçık serolojisine ulaşılabilen 65 hasta vardı. Bu 65 hastanın 61'inin (%93.8) seroloji yanıtı pozitif, 4'ünün (%6,2) negatifti. Seronegatif olan bir hastanın seroloji yanıtının ek doz aşılama sonrası seropozitive döndüğü gözlemlendi (Tablo 4.13.).

Tablo 4. 13. Kızamıkçık aşısı serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 61                          | 4                           | 0                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 1                           | 0                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 62                          | 3                           | 0                       |

Nakil anındaki yaşın ortanca değeri seronegatif olan hastalarda 12 yıl (10-15 yıl), seropozitif olan hastalarda 7 yıldır (4-10 yıl) ve bu istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermekteydi ( $p=0,020$ ). Benzer şekilde aşılama zamanındaki ortanca yaş da seronegatif grupta daha büyüktü (seronegatiflerde 15, seropozitiflerde 9) ( $p=0,033$ ). Diğer tüm değişkenler gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4.14.)

Tablo 4. 14. Kızamıkçık aşı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=4) | Seropozitif<br>(n=61) | p            |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|
|                                                  | n(%)                 | n(%)                  |              |
| N, %(Satır)                                      | 4(6,2)               | 61(93,8)              |              |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=65)   | 12(10-15)            | 7(4-10)               | <b>0,020</b> |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=65) | 15(12-18)            | 9(6-12)               | <b>0,033</b> |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=65)           |                      |                       | 0,999        |
| 2-3 yıl                                          | 4(100)               | 52(85,2)              |              |
| 3-4 yıl                                          | 0(0)                 | 6(9,8)                |              |
| >4 yıl                                           | 0(0)                 | 3(4,9)                |              |
| Primer hastalık (n=65)                           |                      |                       | 0,972        |
| Malignite                                        |                      |                       |              |
| ALL                                              | 1(25)                | 8(13,1)               |              |
| AML                                              | 0(0)                 | 4(6,6)                |              |
| Lenfomalar                                       | 0(0)                 | 2(3,3)                |              |
| Diğer (nöroblastom,ewing<br>sarkom,wilms..)      | 0(0)                 | 4(6,6)                |              |
| Aplastik anemi                                   |                      |                       |              |
| Fanconi anemisi                                  | 0(0)                 | 9(14,8)               |              |
| Aplastik anemi                                   | 0(0)                 | 2(3,3)                |              |
| Diamond- Blackfan anemisi                        | 0(0)                 | 2(3,3)                |              |
| MDS                                              | 0(0)                 | 0(0)                  |              |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon                    |                      |                       |              |
| Primer immün yetmezlik                           | 0(0)                 | 4(6,6)                |              |
| Kronik granümatöz hastalık                       | 0(0)                 | 3(4,9)                |              |
| HLH                                              | 0(0)                 | 2(3,3)                |              |
| Hemoglobinopati                                  |                      |                       |              |
| Talasemi                                         | 3(75)                | 19(31,1)              |              |
| Orak Hücre Anemisi                               | 0(0)                 | 0(0)                  |              |
| Metabolik hastalık                               | 0(0)                 | 2(3,3)                |              |
| Komorbid hastalık (n=65)                         |                      |                       | 0,417        |
| Var                                              | 1(25)                | 7(11,5)               |              |
| Yok                                              | 3(75)                | 54(88,5)              |              |
| Splenektomi (n=65)                               |                      |                       | 0,176        |
| Evet                                             | 1(25)                | 2(3,3)                |              |
| Hayır                                            | 3(75)                | 59(96,7)              |              |

*Kızamıkçık aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                            | Seronegatif<br>(n=4) | Seropozitif<br>(n=61) | p     |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                        | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Transplant tipi (n=65)                                 |                      |                       | 0,999 |
| Allojenik                                              | 4(100)               | 58(95,1)              |       |
| Haploidentik                                           | 0(0)                 | 1(1,6)                |       |
| Otolog                                                 | 0(0)                 | 2(3,3)                |       |
| Donör (n=65)                                           |                      |                       | 0,999 |
| Anne veya baba                                         | 0(0)                 | 1(1,6)                |       |
| Kardeş                                                 | 3(75)                | 33(54,1)              |       |
| Yakın akraba                                           | 0(0)                 | 3(4,9)                |       |
| Akraba dışı                                            | 1(25)                | 22(36,1)              |       |
| Otolog                                                 | 0(0)                 | 2(3,3)                |       |
| Kök hücre kaynağı (n=65)                               |                      |                       | 0,373 |
| Kemik iliği                                            | 3(75)                | 55(90,2)              |       |
| Periferik kan                                          | 1(25)                | 5(8,2)                |       |
| Kordon kanı                                            | 0(0)                 | 1(1,6)                |       |
| GVHD durumu (n=65)                                     |                      |                       | 0,999 |
| Var                                                    | 2(50)                | 25(41)                |       |
| Yok                                                    | 2(50)                | 36(59)                |       |
| GVHD süre (n=27)                                       |                      |                       | 0,999 |
| Akut                                                   | 2(100)               | 21(84)                |       |
| Kronik                                                 | 0(0)                 | 4(16)                 |       |
| Alıcının nakil öncesi Kızamıkçık aşısı (n=36)          |                      |                       | na    |
| Aşılama yok                                            | 0(0)                 | 7(19,4)               |       |
| Eksik doz aşılama                                      | 0(0)                 | 1(2,8)                |       |
| Tam doz aşılama                                        | 0(0)                 | 28(77,8)              |       |
| Aşılama öncesi ALS (n=64)                              |                      |                       | na    |
| Yaşa göre normal                                       | 4(100)               | 60(100)               |       |
| Yaşa göre küçük                                        | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı (n=61)  |                      |                       | 0,999 |
| Normal                                                 | 2(66,7)              | 43(74,1)              |       |
| Düşük                                                  | 1(33,3)              | 15(25,9)              |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit sayısı (n=61) |                      |                       | 0,999 |
| Normal                                                 | 3(100)               | 50(86,2)              |       |
| Düşük                                                  | 0(0)                 | 8(13,8)               |       |

*Kızamıkçık aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                                           | Seronegatif<br>(n=4) | Seropozitif<br>(n=61) | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                                       | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı,<br>Medyan(IQR) (n=61) | 37(31-45)            | 36(30-42)             | 0,670 |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı<br>Medyan(IQR) (n=61) | 1161(818-<br>1198)   | 1064(865-<br>1346)    | 0,938 |
| Vitamin D (n=41)                                                      |                      |                       | 0,999 |
| 0-11 µg/L                                                             | 0(0)                 | 3(7,9)                |       |
| 12-20 µg/L                                                            | 1(33,3)              | 16(42,1)              |       |
| >20 µg/L                                                              | 2(66,7)              | 19(50)                |       |
| Vitamin B12 (n=36)                                                    |                      |                       |       |
| 100-199 ng/L                                                          | 0(0)                 | 2(5,7)                | 0,999 |
| 200-299 ng/L                                                          | 0(0)                 | 9(25,7)               |       |
| >300 ng/L                                                             | 1(100)               | 24(68,6)              |       |

Mann Whitney U, Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact test

na: not applicable

Kısaltmalar: ALL;Akut Lenfoblastik Lösemi, ALS;Absolü Lenfosit Sayısı, AML;Akut Miyeloid Lösemi, GVHD;Graft Versus Host Disease, HLH; Hemofagositik Lenfhistiositoz Hastalığı, MDS;Miyelodisplastik Sendrom

#### 4.5. Kabakulak Aşısı

Çalışma kapsamındaki hastalardan aşılama sonrası kabakulak serolojisi değerlendirilen 64 hasta vardı. Bu hastaların 45'inin seroloji yanıtı pozitif iken 11'inin negatif, 8'inin greyzondu. Primer aşılama şeması sonrası hastaların seropozitiflik oranı %80,3 (45/56) saptandı. Seronegatif olan 4 hasta ve greyzondaki bir hastaya ek doz aşılama uygulanmış ve ek doz aşılama sonrası seropozitiflik gözlenmişti. Seronegatif olan bir hastanın ise ek doz aşılamaya rağmen seronegatif olarak kaldığı görüldü (Tablo 4.15.).

Tablo 4. 15. Kabakulak serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 45                          | 11                          | 8                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 5                           | 1                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 50                          | 7                           | 7                       |

Seronegatif olan 11 hasta ve seropozitif olan 45 hasta kabakulak yanıtını etkileyebilecek etmenlere göre analiz edildi. Nakil anındaki yaşın ortanca değeri seronegatif olan hastalarda 10 yıl (7-12 yıl), seropozitif olan hastalarda 6 yıldır (3-9 yıl) ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,024$ ). Benzer şekilde aşılama anındaki yaşın ortanca değeri de seronegatif olan hastalarda (12 yıl), seropozitif olan hastalara göre (8 yıl) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,018$ ). Komorbid hastalık seronegatif olanların %36,4'ünde, seropozitif olanların ise %8,9'unda gözlemlendi ( $p=0,040$ ). Diğer tüm değişkenler gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 4.16.).

Tablo 4. 16. Kabakulak aşısı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=11) | Seropozitif<br>(n=45) | p            |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
|                                                  | n(%)                  | n(%)                  |              |
| N, %(Satır)                                      | 11(19,6)              | 45(80,4)              |              |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=56)   | 10(7-12)              | 6(3-9)                | <b>0,024</b> |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=56) | 12(10-15)             | 8(6-11)               | <b>0,018</b> |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=56)           |                       |                       | 0,416        |
| 2-3 yıl                                          | 9(81,8)               | 39(86,7)              |              |
| 3-4 yıl                                          | 1(9,1)                | 5(11,1)               |              |
| >4 yıl                                           | 1(9,1)                | 1(2,2)                |              |

*Kabakulak aşısı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                              | Seronegatif<br>(n=11) | Seropozitif<br>(n=45) | p            |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
|                                          | n(%)                  | n(%)                  |              |
| Primer hastalık (n=56)                   |                       |                       | 0,341        |
| Malignite                                |                       |                       |              |
| ALL                                      | 0(0)                  | 6(13,3)               |              |
| AML                                      | 2(18,2)               | 1(2,2)                |              |
| Lenfomalar                               | 1(9,1)                | 1(2,2)                |              |
| Diğer (nöroblastom,ewing sarkom,wilms..) | 0(0)                  | 4(8,9)                |              |
| Aplastik anemi                           |                       |                       |              |
| Fanconi anemisi                          | 3(27,3)               | 5(11,1)               |              |
| Aplastik anemi                           | 0(0)                  | 2(4,4)                |              |
| Diamond- Blackfan anemisi                | 0(0)                  | 2(4,4)                |              |
| MDS                                      | 0(0)                  | 0(0)                  |              |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon            |                       |                       |              |
| Primer immün yetmezlik                   | 0(0)                  | 4(8,9)                |              |
| Kronik granülomatöz hastalık             | 0(0)                  | 3(6,7)                |              |
| HLH                                      | 0(0)                  | 2(4,4)                |              |
| Hemoglobinopati                          |                       |                       |              |
| Talasemi                                 | 5(45,5)               | 13(28,9)              |              |
| Orak Hücre Anemisi                       | 0(0)                  | 0(0)                  |              |
| Metabolik hastalık                       | 0(0)                  | 2(4,4)                |              |
| Komorbid hastalık (n=56)                 |                       |                       | <b>0,040</b> |
| Var                                      | 4(36,4)               | 4(8,9)                |              |
| Yok                                      | 7(63,6)               | 41(91,1)              |              |
| Splenektomi (n=56)                       |                       |                       | 0,488        |
| Evet                                     | 1(9,1)                | 2(4,4)                |              |
| Hayır                                    | 10(90,9)              | 43(95,6)              |              |
| Transplant tipi (n=56)                   |                       |                       | 0,488        |
| Allojenik                                | 10(90,9)              | 43(95,6)              |              |
| Haploidentik                             | 0(0)                  | 1(2,2)                |              |
| Otolog                                   | 1(9,1)                | 1(2,2)                |              |
| Donör (n=56)                             |                       |                       | 0,602        |
| Anne veya baba                           | 0(0)                  | 1(2,2)                |              |
| Kardeş                                   | 7(63,6)               | 23(51,1)              |              |
| Yakın akraba                             | 0(0)                  | 3(6,7)                |              |
| Akraba dışı                              | 3(27,3)               | 17(37,8)              |              |
| Otolog                                   | 1(9,1)                | 1(2,2)                |              |
| Kök hücre kaynağı (n=56)                 |                       |                       | 0,999        |
| Kemik iliği                              | 10(90,9)              | 39(86,7)              |              |

*Kabakulak aşısı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                                        | Seronegatif<br>(n=11) | Seropozitif<br>(n=45) | p     |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
|                                                                    | n(%)                  | n(%)                  |       |
| Periferik kan                                                      | 1(9,1)                | 5(11,1)               | 0,179 |
| Kordon kanı                                                        | 0(0)                  | 1(2,2)                |       |
| GVHD durumu (n=56)                                                 |                       |                       |       |
| Var                                                                | 1(12,5)               | 20(40,8)              | 0,999 |
| Yok                                                                | 7(87,5)               | 29(59,2)              |       |
| GVHD süre (n=21)                                                   |                       |                       |       |
| Akut                                                               | 2(18,2)               | 19(42,2)              | 0,562 |
| Kronik                                                             | 9(81,8)               | 26(57,8)              |       |
| Alıcının nakil öncesi kabakulak aşısı(n=31)                        |                       |                       |       |
| Aşılama yok                                                        | 0(0)                  | 7(26,9)               | na    |
| Eksik doz aşılama                                                  | 0(0)                  | 0(0)                  |       |
| Tam doz aşılama                                                    | 5(100)                | 19(73,1)              |       |
| Aşılama öncesi ALS (n=55)                                          |                       |                       | 0,467 |
| Yaşa göre normal                                                   | 11(100)               | 44(100)               |       |
| Yaşa göre küçük                                                    | 0(0)                  | 0(0)                  |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit oranı (n=53)              |                       |                       | 0,999 |
| Normal                                                             | 6(60)                 | 31(72,1)              |       |
| Düşük                                                              | 4(40)                 | 12(27,9)              |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit sayısı (n=53)             |                       |                       | 0,593 |
| Normal                                                             | 9(90)                 | 37(86)                |       |
| Düşük                                                              | 1(10)                 | 6(14)                 |       |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit oranı, Medyan(IQR) (n=53) | 38(34-41)             | 36(30-42)             | 0,946 |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı Medyan(IQR) (n=54) | 1199(818-1406)        | 1091(926-1298)        |       |
| Vitamin D (n=36)                                                   |                       |                       |       |
| 0-11 µg/L                                                          | 1(11,1)               | 2(7,4)                | 0,865 |
| 12-20 µg/L                                                         | 4(44,4)               | 10(37)                |       |
| >20 µg/L                                                           | 4(44,4)               | 15(55,6)              |       |
| Vitamin B12 (n=34)                                                 |                       |                       | 0,059 |
| 100-199 ng/L                                                       | 2(22,2)               | 0(0)                  |       |
| 200-299 ng/L                                                       | 1(11,1)               | 7(28)                 |       |
| >300 ng/L                                                          | 6(66,7)               | 18(72)                |       |

Mann Whitney U,Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact Test, na: not applicable

#### 4.6. Suçiçeği Aşısı

Çalışma kapsamında tıbbi kayıtlarından suçiçeği aşılması ve aşılama sonrası seroloji verisine ulaşılabilen 62 hasta vardı. Bu hastaların 54'ünün seroloji yanıtı pozitif, 7'sinin negatif iken bir hastanın seroloji yanıtı ise greyzondur. Seropozitif olmayan hastalar takipten çıktığı için ek doz aşılama ve değerlendirmenin yapılamadığı görüldü. Greyzondaki hasta değerlendirme dışı bırakıldığında iki doz suçiçeği aşılması sonrası seropozitiflik oranı %88,5 (54/61) saptandı (Tablo 4.17.).

Tablo 4. 17. Suçiçeği serolojik yanıt dağılımı

|                                     | Seropozitif<br>Hasta Sayısı | Seronegatif<br>Hasta Sayısı | Greyzon<br>Hasta Sayısı |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Birincil aşılama sonrası            | 54                          | 7                           | 1                       |
| Ek doz aşılama yapılan hasta sayısı | 0                           | 0                           | 0                       |
| Birincil ve ek doz aşılama sonrası  | 54                          | 7                           | 1                       |

Seronegatif olan 7 hasta ve seropozitif olan 54 hasta suçiçeği yanıtını etkileyebilecek etmenlere göre analiz edildi. Aşılama ve nakil anındaki yaş ortanca değerleri seronegatif olan hastalarda daha yüksek olmasına karşın gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,404$  ve  $p=0,279$ ). Diğer tüm değişkenler de gruplar arasında benzer bulundu ve analiz sonuçları ayrıntılı bir şekilde Tablo 4.18. ile gösterildi.

Tablo 4. 18. Suçiçeği aşı yanıtını etkileyebilecek etmenlerin iki doz aşılama sonrası gelişen yanıtı göre dağılımı

| Değişkenler                                      | Seronegatif<br>(n=7) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                  | n(%)                 | n(%)                  |       |
| N, %(Satır)                                      | 7(11,5)              | 54(88,5)              |       |
| Nakil yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=61)   | 10(6-10)             | 7(4-10)               | 0,404 |
| Aşılama yaşı (yıl), <i>Medyan(IQR)</i><br>(n=61) | 12(8-12)             | 9(6-13)               | 0,279 |
| Nakil sonrası aşılama zamanı<br>(n=61)           |                      |                       | 0,226 |
| 2-3 yıl                                          | 5(71,4)              | 48(88,9)              |       |
| 3-4 yıl                                          | 1(14,3)              | 4(7,4)                |       |
| >4 yıl                                           | 1(14,3)              | 2(3,7)                |       |
| Primer hastalık (n=61)                           |                      |                       | 0,970 |
| Malignite                                        |                      |                       |       |
| ALL                                              | 1(14,3)              | 7(13)                 |       |
| AML                                              | 0(0)                 | 3(5,6)                |       |
| Lenfomalar                                       | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Diğer (nöroblastom,ewing<br>sarkom,wilms..)      | 1(14,3)              | 3(5,6)                |       |
| Aplastik anemi                                   |                      |                       |       |
| Fanconi anemisi                                  | 2(28,6)              | 6(11,1)               |       |
| Aplastik anemi                                   | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Diamond- Blackfan anemisi                        | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| MDS                                              | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| İmmün yetmezlik/disregülasyon                    |                      |                       |       |
| Primer immün yetmezlik                           | 0(0)                 | 4(7,4)                |       |
| Kronik granüloamatöz hastalık                    | 0(0)                 | 3(5,6)                |       |
| HLH                                              | 0(0)                 | 1(1,9)                |       |
| Hemoglobinopati                                  |                      |                       |       |
| Talasemi                                         | 3(42,9)              | 19(35,2)              |       |
| Orak Hücre Anemisi                               | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Metabolik hastalık                               | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Komorbid hastalık (n=61)                         |                      |                       | 0,226 |
| Var                                              | 2(28,6)              | 6(11,1)               |       |
| Yok                                              | 5(71,4)              | 48(88,9)              |       |
| Splenektomi (n=61)                               |                      |                       | 0,311 |
| Evet                                             | 1(14,3)              | 2(3,7)                |       |
| Hayır                                            | 6(85,7)              | 52(96,3)              |       |

*Suçiçeği aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                                           | Seronegatif<br>(n=7) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                                       | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Transplant tipi (n=61)                                                |                      |                       | 0,999 |
| Allojenik                                                             | 7(100)               | 51(94,4)              |       |
| Haploidentik                                                          | 0(0)                 | 1(1,9)                |       |
| Otolog                                                                | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Donör (n=61)                                                          |                      |                       | 0,310 |
| Anne veya baba                                                        | 0(0)                 | 1(1,9)                |       |
| Kardeş                                                                | 2(28,6)              | 31(57,4)              |       |
| Yakın akraba                                                          | 1(14,3)              | 2(3,7)                |       |
| Akraba dışı                                                           | 4(57,1)              | 18(33,3)              |       |
| Otolog                                                                | 0(0)                 | 2(3,7)                |       |
| Kök hücre kaynağı (n=61)                                              |                      |                       | 0,594 |
| Kemik iliği                                                           | 6(85,7)              | 48(88,9)              |       |
| Periferik kan                                                         | 1(14,3)              | 5(9,3)                |       |
| Kordon kanı                                                           | 0(0)                 | 1(1,9)                |       |
| GVHD durumu (n=61)                                                    |                      |                       | 0,418 |
| Var                                                                   | 4(57,1)              | 20(37)                |       |
| Yok                                                                   | 3(42,9)              | 34(63)                |       |
| GVHD süre (n=24)                                                      |                      |                       | 0,544 |
| Akut                                                                  | 3(75)                | 17(85)                |       |
| Kronik                                                                | 1(25)                | 3(15)                 |       |
| Alıcının nakil öncesi Suçiçeği<br>aşı(n=34)                           |                      |                       | 0,238 |
| Aşılama yok                                                           | 3(100)               | 16(51,6)              |       |
| Eksik doz aşılama                                                     | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Tam doz aşılama                                                       | 0(0)                 | 15(48,4)              |       |
| Aşılama öncesi ALS (n=60)                                             |                      |                       | na    |
| Yaşa göre normal                                                      | 7(100)               | 53(100)               |       |
| Yaşa göre küçük                                                       | 0(0)                 | 0(0)                  |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit<br>oranı (n=57)              |                      |                       | 0,662 |
| Normal                                                                | 6(85,7)              | 36(72)                |       |
| Düşük                                                                 | 1(14,3)              | 14(28)                |       |
| Aşılama öncesi CD4 <sup>+</sup> lenfosit<br>sayısı (n=57)             |                      |                       | 0,999 |
| Normal                                                                | 7(100)               | 44(88)                |       |
| Düşük                                                                 | 0(0)                 | 6(12)                 |       |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit<br>oranı, Medyan(IQR) (n=57) | 36(33-41)            | 35(29-42)             | 0,730 |

*Suçiçeği aşı yanıtı dağılımı*

| Değişkenler                                                               | Seronegatif<br>(n=7) | Seropozitif<br>(n=54) | p     |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                                                                           | n(%)                 | n(%)                  |       |
| Aşılama öncesi CD8 <sup>+</sup> lenfosit sayısı <i>Medyan(IQR) (n=57)</i> | 1285(818-1562)       | 1069(878-1306)        | 0,481 |
| Vitamin D (n=38)                                                          |                      |                       | 0,331 |
| 0-11 µg/L                                                                 | 1(20)                | 2(6,1)                |       |
| 12-20 µg/L                                                                | 1(20)                | 15(45,5)              |       |
| >20 µg/L                                                                  | 3(60)                | 16(48,5)              |       |
| Vitamin B12 (n=34)                                                        |                      |                       |       |
| 100-199 ng/L                                                              | 1(20)                | 1(3,4)                | 0,338 |
| 200-299 ng/L                                                              | 1(20)                | 7(24,1)               |       |
| >300 ng/L                                                                 | 3(60)                | 21(72,4)              |       |

Mann Whitney U, Ki Kare Fisher Freeman Halton Exact test

na: not applicable

Kısaltmalar: ALL;Akut Lenfoblastik Lösemi, ALS;Absolü Lenfosit Sayısı, AML;Akut Miyeloid Lösemi, GVHD;Graft Versus Host Disease, HLH; Hemofagositik Lenfhistiositoz Hastalığı, MDS;Miyelodisplastik Sendrom

## 5. TARTIŞMA

Hematopoetik kök hücre nakli birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. HKHN sırasında kullanılan tedavi rejimleri hastanın nakil sonrası dönemde immunsupresyona bağlı enfeksiyonlara açık hale gelmesine neden olmaktadır. Bakteriyel ve viral patojenlerin neden olduğu enfeksiyon ve komplikasyonlar nakil sonrası erken ve geç dönemde başlıca morbidite ve mortalite kaynağıdır. Nakil öncesi dönemde aşılama veya aktif enfeksiyon geçirilmesi sonrası patojenlere karşı kazanılan bağışıklık, nakil sonrası dönemde azalmakta veya kaybolmaktadır. Bu nedenle nakil sonrası aşı ile önlenabilir enfeksiyonlara karşı bağışıklama çok önemli hale gelmiştir. Nakil sonrası dönemde immun rekonstrüksiyonun gelişme zamanına bağlı olarak aşıya karşı yanıtta değişkenlikler olabilmektedir. Son zamanlarda bu hasta grubunda aşı etkinliğini arttırmaya yönelik çoklu çalışmalar mevcuttur (100, 101).

Çalışmamızda değerlendirilen altı aşı antijenine (HAV, HBV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği) karşı aşı serolojisini etkileyen etmenleri araştırmayı hedefledik. Değerlendirdiğimiz parametreler; aşılama anındaki hasta yaşı, nakil esnasındaki yaşı, nakil sonrası aşılama zamanı, nakil endikasyonu olan primer hastalığı, komorbid hastalık durumu, splenektomi durumu, transplantasyon tipi (allojenik, otolog, haploidentik), donör ilişkisi (anne/baba, kardeş, yakın akraba, akraba dışı), kök hücre kaynağı (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı), GVHD durumu ve süresi, alıcının transplantasyon öncesi aşılama durumu, aşılama öncesi lenfosit sayısı, aşılama öncesi CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfosit yüzdesi ve sayısı, aşılama esnasında ölçülen vitamin D ve vitamin B12 düzeyiydi.

Çalışmamıza 2012-2020 yılları arasında HKHN uygulanan 368 hastanın 128'i vefat ettiği, 95'i başka merkeze sevk gibi nedenlerle anabilim

dalımızda izleme girmedığı için 145'ini dahil edebildik. Bu 145 hastanın ise yarısından azında aşılama ve seroloji verilerine ulaşabildik. Bunun temel nedeni merkezimizin HKHN konusunda bir referans merkezi olması, Türkiye'nin ve dünyanın farklı yerlerinden hasta kabul etmesi, bu hastaların nakil sonrası hematolojik izlem sıklıkları ile aşılama açısından izlem sıklık ve aralıklarının farklı olması, bu nedenle aşılama planlarının yapılarak olguların yaşadıkları ildeki aile hekimlerine gönderilmiş olması olabilir. Bu durum sonuçlarımızı genellememizi güçleştirse de farklı aşı yanıtları açısından değerlendirdiğimiz hasta sayısı literatürdeki en geniş pediatrik serilerden birini oluşturmaktadır. Çalışmamızda primer aşılama sonrası serolojisi 'greyzon' olan hastalar seronegatif ya da seropozitif gruba alınamadı. Bu nedenle primer aşılama sonrası seropozitiflik ya da seronegatiflik oranları hesaplanırken 'greyzon' grubu çıkarıldı. Aşılama ve seroloji verilerine sahip olduğumuz hastaların aşılama sonrası %97.5'ünde hepatit B, %97.4'ünde hepatit A, %93.8'inde kızamıkçık, %88.5'inde suçiçeği, %87.1'inde kızamık, %80.3'ünde kabakulağa karşı serolojik koruyuculuk sınırının üzerinde yanıt geliştiğini gözlemledik. Farklı aşılarla farklı oranlarda yanıt gözlenmesi bireyden çok aşının ya da kullanılan laboratuvar testinin özelliklerinden kaynaklanmış olabilir. Canlı aşılarla (KKK ve suçiçeği) seropozitiflik daha düşük bulunmuş olsa da çalışmamızda ölçülmeyen sitotoksik T lenfosit yanıtlarının sıklıkla yeterli olduğu ve bireyleri ciddi enfeksiyondan koruduğu kabul edilmektedir. Canlı aşılarla yanıtın daha az olması pasif antikor varlığında ya da soğuk zincir kırılmalarında gözlenebilir.

Çalışmamızda hepatit A antijenine karşı aşı yanıtı değerlendirilen 76 hastanın 74'ünde iki dozluk HAV aşılması sonrası seropozitiflik görülmüş, seropozitiflik oranı %97,4 bulunmuştur. Bir hasta üçüncü doz aşılama sonrası seropozitif olurken bir hastada ise üçüncü dozdan sonra bile seropozitiflik sağlanamamıştır. Seronegatif olan bu hasta ile seropozitif olan hastaların karşılaştırmalı analizlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Maalesef literatürde pediatrik HKHN sonrası HAV aşı yanıtını değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Pediatrik HKHN

sonrası yeniden aşılamaı değerlendiren Gouvela-Alves ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki doz HAV aşılması sonrası %90 oranında bir seropozitiflik saptanmıştır (102). Adati ve arkadaşlarının Brezilya’da yaptıkları çalışmada ise iki doz HAV aşısına %33 oranında yanıt gözlenmiştir. Çoğu erişkin 36 kişiyi içeren bu çalışmada olguların erişkin yaş grubunda olması, primer tanılarının %80 oranında malignite olması ve %65’inde aşılama sırasında akut ya da kronik GVHD bulunması saptadıkları bu düşük orandan sorumlu olabilir (103).

Çalışmamızda HKHN sonrası üç doz HBV aşısına ait seroloji yanıtı değerlendirilen 81 hastanın 78’inde (%97,5) pozitif, ikisinde negatif, birinde greyzon şeklinde yanıt gözlenmiştir. Gruplar aşı yanıtını etkileyecek etmenlere göre analiz edildiğinde komorbidite açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Fakat bu fark hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle klinik olarak detaylı değerlendirilememiştir. Analizlerde aşılama öncesi bakılan CD8<sup>+</sup> ortanca değeri seronegatif grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu kişilerde yardımcı T hücre yanıtının CD8<sup>+</sup> sitotoksik yanıtı destekleyecek şekilde TH1 koluna kaydığı ve bu nedenle antikor yanıtlarının daha düşük kaldığı speküle edilebilir.

Inaba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 210 allojenik nakil yapılan hasta HBV aşısı ile oluşan serolojik yanıt açısından değerlendirilmiştir. Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor pozitifliği aşılamadan iki yıl sonrasına kadar %77.1 oranında saptanmış ve negatif titreler daha düşük CD4<sup>+</sup> sayısı ve akut GVHD ile ilişkili bulunmuştur (104). Shalabi ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da benzer şekilde HBV seronegatifliği ile düşük CD4<sup>+</sup> düzeyi arasında ilişki gözlenmiştir (105). Bizim alışmamızda ise seroloji yanıtı değerlendirilen 81 hastanın 71’inde aşılama ncesi CD4<sup>+</sup> sayısı değerlendirilebilmiştir ve seropozitif olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tayvan’dan yayımlanan, 118 pediatrik katılımcıyı içeren bir başka çalışmada ise 3 doz HBV aşısı sonrası antikor yanıtı değerlendirilmiş olup %82 oranında serokonversiyon saptanmıştır (106). Onların grubunda aşılama zamanında olguların yaklaşık yarısının bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmakta olması ve %35,6’sında

GVHD bulunması nedeniyle serokonversiyon oranları bizim gözlediğimiz değerden daha düşük olabilir. Çalışma grubumuzda kronik GVHD sıklığı yaklaşık olarak %8'di ve aşılama zamanında olguların hiçbiri bağışıklığı yüksek düzeyde baskılayacak ilaç kullanmamaktaydı. Ayrıca o çalışmada kullanılmakta olan aşı DaBT-Hib-HBV ya da DaBT-Hib-IPV-HBV şeklinde beşli ya da altılı kombine aşıdır. Hematopoetik kök hücre alıcılarında tek bileşenli aşı ile daha iyi yanıt oluştuğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde farklı kombinasyon aşılarıyla tekli HBV aşısının etkinliğini sağlıklı bireylerde değerlendiren aşağı olmama (non-inferiority) çalışmaları da farklı formülasyonlarla benzer etkinlikler saptamışlardır (107).

Hem pediatrik hem erişkin yaş grubunda ortak çalışma yapan Dana ve arkadaşları, 99 pediatrik hastanın 72'sinde (%73) HBV aşılamasından sonra serokonversiyon geliştiğini ve aşılamada erken yaştan daha yüksek serokonversiyon ile ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (108). Bizim çalışmamızda seropozitif olguların ortalama yaşı 9, seronegatif iki olgunun ortalama yaşı ise 12'ydı. Veriler, Dana ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu görülse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve yalnızca 2 olgu seronegatif olduğu için net bir sonuca varmak mümkün olmadı.

Haynes ve arkadaşları ise HBV aşılması sonrası serolojik korunma oranının %87 olduğunu gözlemlemiş ve seropozitiflerde nakilden sonra aşılamaya kadar geçen sürenin daha kısa olduğunu saptanmışlardır (109). Bizim çalışmamızda ise nakil sonrası aşılamaya başlama zamanı ile serolojik koruma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Esas olarak nakil sonrası erken döneme oranla geç dönem aşılamalarında immun toparlanmanın daha iyi olması ve seropozitiflik oranlarının görece daha yüksek olması beklenir. Haynes ve arkadaşlarının erken aşılananlarda daha yüksek oranda gözlediği seropozitiflik, bu kişilerin klinik durumlarının daha hızlı aşılanabilir hale gelebilecek kadar iyi olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda HKHN sonrası yeniden aşılama programında iki doz KKK aşısı uygulanmış ve seroloji yanıtı değerlendirilmiş 65 hastanın 54'ü

aşılama sonrası kızamık açısından seropozitif bulundu (%87,1). Literatürde HKHN sonrası uygulanan kızamık aşılması ile seropozitiflik oranları %66,7 ile %100 arasında değişmektedir (102, 104, 110-112).

Inaba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allojenik nakilli 130 hastanın kızamık aşısı yanıtına bakıldığında hastaların %66,7'sinde pozitif antikor yanıtı olduğu, bu yanıtın beş yıl sonra da korunduğu ve aşı yanıtızlığının  $CD3^+$  lenfosit sayısı düşüklüğü ile ilişkili olduğu saptanmıştır (104). Çalışmamızda  $CD3$  lenfosit sayısı değerlendirilmemiş olsa da  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  lenfosit sayı ve oranları değerlendirilmiştir. Toplamı ağırlıklı olarak  $CD3^+$  hücrelere denk gelecek olan bu lenfosit serilerinde seropozitif ve negatif gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Nakil sonrası kızamık aşısına yanıtı ve serolojik korunmanın süresini değerlendiren bir başka çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kızamık aşısı sonrası oluşan seropozitiflik ile hasta yaşı, aşılama zamanı, transplant tipi, alıcının aşı geçmişi vb. arasında korelasyon saptamamıştır (113).

Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 38 hastanın %91'inin ilk doz, %100'ünün ikinci doz sonrası kızamığa karşı koruyucu antikor yanıtı oluşturduğu gözlenmiştir. (110). Bu rakamın diğer çalışmalardan ve bizim verilerimizden daha yüksek olması kullanılan laboratuvar yöntemi, donörlerin aşılı olması, alıcıda önceki aşılarla oluşmuş rezidü yanıt bulunması gibi çok farklı nedenlere bağlı olabilir. Ayrıca bireyin seronegatif olması o hastalıktan korunmayacağı anlamına da gelmemektedir. Canlı viral aşılar hem MHC class I hem de class II ile sunuldukları için yalnızca humoral değil hücresel yanıtı da uyarırlar. Aşılama sonrası humoral yanıt gelişmemiş bile olsa hücresel yanıtın uyarılmış olması hastalığın komplike formlarını önemli ölçüde engeller (114).

Çalışmamızda HKHN sonrası yeniden aşılama programında iki doz KKK aşısı uygulanmış ve seroloji yanıtı değerlendirilmiş 65 hastanın 61'i aşılama sonrası kızamıkçık için seropozitif saptandı (%93,8). Literatürde de HKHN sonrası kızamıkçık aşısı uygulananlarda yüksek oranda (>%90)

seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir. (104, 113, 115) Aşılama zamanındaki ortalama yaş seronegatif grupta daha büyüktü (p:0,033). Bazı aşılarla oluşan yanıt büyük yaşta daha az olabilmektedir. Bu nedenle örneğin hepatit A ve hepatit B aşıları erişkinlere çocukların iki katı dozda uygulanmakta, suçiçeği aşısı 13 yaş ve üzerindeki sağlıklı bireylere tek doz değil iki doz şeklinde başlanmaktadır. Ancak aşılama zamanındaki ortalama yaştaki artışın kızamıkçık aşı yanıtını azaltabildiğine dair literatürde bir bilgi bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerin kızamıkçık aşısına yanıt oluşturmalarını engelleyen temel nedenler çevresel (yüksek pasif antikor varlığı, soğuk zincir kırılması gibi) ve genetik olarak tanımlanmaktadır. Genetik nedenlerden ise daha çok innate antiviral yanıt, IFN/sitokin sinyal yolları, B hücre klonal ekspansiyonunu ve antikor afinitesini etkileyen polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır(116).

Çalışmamızda HKHN sonrası yeniden aşılama programında iki doz KKK aşısı uygulanmış ve kabakulak açısından seroloji yanıtı değerlendirilmiş 64 hastanın 45'inin (%80,3) kabakulak serolojisi pozitif, 11'inin negatif, 8'inin ise greyzondaydı. Seronegatiflerle seropozitifler arasında nakil anındaki ve aşılama sırasındaki yaş açısından anlamlı fark saptandı. İleri yaşta yapılan aşılamada serolojik yanıt kızamıkçık aşısında da gözlemlendiği şekilde daha düşüktü. Ayrıca HBV aşı yanıtına benzer şekilde bu aşıda da komorbid hastalık varlığı ile seronegatiflik arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle genelleme yapmak mümkün olmadı.

Haynes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeniden aşılama sonrası kabakulak için koruyucu düzeyde serolojik yanıt oranı %67 bulunmuştur (107). Literatürde tek doz KKK ile aşılama sonrası antikor yanıtı kabakulak için %47-%87 arasında oldukça farklı oranlar bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda bulunan düşük seropozitiflik oranı aslında literatürde olan diğer çalışma sonuçları ile bu nedenle benzerlik göstermektedir. Ayrıca greyzonda yanıt (%12,5) en çok kabakulak aşısı ile gözlenmiştir. Bu da test yönteminin de sonuçta etkili olabileceğini düşündürmektedir. Kabakulak aşı yanıtını değerlendirmede hastanemizde kullanılan ELISA yöntemi yerine

nötralizasyon testi yapılmasının daha uygun olacağını gösteren yayınlar bulunmaktadır (117).

Çalışmamızda nakil sonrası dönemde suçiçeği aşısı ile iki doz aşılandıktan sonra seroloji yanıtı değerlendirilen 62 hastanın 54'ü (%88,5) aşılama sonrası seropozitif, 7'si seronegatif, biri ise greyzonda saptanmıştır. Literatürde HKHN sonrası suçiçeği aşısı yanıtının araştırıldığı çalışmalarda tek doz aşılama sonrası seropozitiflik oranı %58-64 olacak şekilde düşük bulunmuştur (112-114). Bizim çalışmamızda seropozitiflik oranının görece yüksekliği aşının iki doz uygulanmasından kaynaklanabilir.

Aoki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada suçiçeği aşılması sonrası seropozitiflik oranı 31 hastada %58,1 bulunmuş ve seropozitiflerle seronegatifler arasında değerlendirilen immünolojik belirteçler ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , ALS vb.) açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (118). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında değerlendirilen immünolojik değişkenler açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Olgulara canlı aşı uygulamadan önce  $CD4^+$  T hücre sayı ve oranının yaşa göre uygun sınırlarda olması gerekmektedir. Ayrıca canlı aşılarla immün rekonstitüsyonun uygun düzeylere ulaştığı nakil sonrası 24. ayda başlanmaktadır. Bu ölçütlere uymayan olgulara zaten canlı aşı uygulanmadığı için immünolojik parametreler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiş olabilir.

D vitamininin HKHN sonrasında normal miyeloid serinin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını desteklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (119). Yapılan başka bir çalışmada düşük D vitamin düzeyi, nötrofil engraftmanının ve rekonstitüsyonunun yavaş olması ve artan ölüm, relaps ve kronik GVHD riski ile ilişkilendirilmiştir (120). D vitaminin bu immunmodulatör etkisi sayesinde nakil sonrası dönemde aşılamayı etkileyebileceği düşünülmektedir (121). Bizim çalışmamızda da aşılarla oluşan serolojik yanıt ile aşılama esnasında ölçülen D vitamini düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. Farklı aşılama zamanlarında olguların %44-%50 arasında değişen bir oranında D vitamini yetersizliği ya da

eksikliği gözlemlendi. Buna karşın aşı yanıtları ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeni aşılarla adaptif immün sistem üzerinden yanıt verilmesi (kazanılmış bağışıklık), D vitamininin ise ağırlıklı olarak innate immün sistem (doğal bağışıklık) üzerinde etkili olmasıdır (122).

Yapılan çalışmalarda vitamin B12'nin doğal katil (NK) hücreler ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin aracılık ettiği sistotoksik yanıtı etkilediği, bu nedenle hücresel immün yanıtta bir immünmodülatör olduğu gösterilmiştir (123). Yine vitamin B12 eksikliğinde granülopoezin etkisiz olduğu saptanmıştır (124). Literatürde vitamin B12'nin aşı yanıtı üzerine etkisini değerlendiren iki erişkin çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde vitamin B12 düzeyindeki azlık ile polisakkarid pnömokok aşılara yetersiz yanıt arasında bir ilişki bulunmuştur (125). Diğer çalışma ise gebelere vitamin B12 desteği verilmesinin pandemik influenza A (H1N1) aşısı ile serum ve kolostrumda oluşan spesifik IgA konsantrasyonunun daha yüksek olmasını sağladığını göstermiştir (126). Biz de vitamin B12'nin hematopoetik ve immün sistem üzerinde bilinen bu etkilerinin ışığında nakil sonrası dönemde vitamin B12 düzeyinin aşı yanıtına etkisini araştırdık fakat değerlendirilen aşı yanıtları açısından seronegatif ve seropozitif gruplar arasında vitamin B12 düzeyleri bağlamında anlamlı fark bulamadık.

Çalışmamızda hastaların nakil sonrası dönemdeki kimerizm oranı ile aşı seroloji yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik fakat hastaların kimerizm kontrol zamanı ve aşılama zamanı arasında zamansal fark bulunması nedeniyle bu iki parametre arasında sağlıklı değerlendirme yapmak mümkün olamayacağı için değerlendiremedik.

Özetle çalışmamızda başarılı bir nakil sonrası oluşan immün yetmezlik süresinin geçici olduğunu ve uygun zamanda, uygun doz aşıyla yapılan yeniden bağışıklama programı sonrasında farklı aşılarla %80 (kabakulak) ile %97 (hepatit A) arasında değişen koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluştuğunu gösterdik. Rutin protokollerle seronegatif kalan hastaların

önemli bir kısmının da ek doz aşılama ile daha yüksek serolojik korunma oranlarına ulaştığını gözlemledik.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı.

1. En önemli kısıtlılığı hastaların nakil sonrası dönemde Sosyal Pediatri bölümünde yeniden bağışıklama planı çizilmiş olması rağmen aşı uygulamalarını farklı iller ve hastanelerde yapturmaları ve sonrasında aşı seroloji kontrolüne başvurmamış olmaları neticesinde değerlendirilebilen hasta sayısının az olmasıydı. Buna karşın olgu sayımız literatürdeki en büyük pediatrik serilerden birisidir.

2. Çalışmamızın retrospektif olması bir diğer kısıtlılığıdır.

3. Uygulanan aşılar ve kullanılan testlerin markası yıldan yıla değişiklik göstermektedir. Bu bir kısıtlılık olabileceği gibi aslında gerçek yaşam koşullarındaki serolojik yanıtı göstermesi açısından aynı zamanda da bir avantajdır.

4. Antikor yanıtları değerlendirilirken hastanemizde sıklıkla kullanılan yöntem ELISA yöntemidir. Ancak bazı aşılar için yanıtı değerlendirirken nötralizasyon testinin daha kıymetli olduğu bilinmektedir. İmmun fonksiyonel yanıtın değerlendirilememiş olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıydı.

5. Hastalarımızda aşılama öncesi antikor varlığı değerlendirilmiş olsa tartışmamıza katkı sağlayabilirdi. Ancak aşılama öncesi antikorların varlığı o antikorların kalıcılığını göstermeyecektir. Bu nedenle; aşılama öncesi antikor varlığının değerlendirilmemiş olması bir eksiklik olsa da aktif bağışıklama ile kazanılan yanıt bireyin uzun erimde korunmasını göstermek açısından daha kıymetlidir.

6. Hastalarımızda HKHN sonrasında uygulanan difteri, boğmaca, tetanos, hemofilus influenza tip b, pnömokok, polio gibi diğer aşılardan yanıtlarını da değerlendirebilmeyi isterdik.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda hematopoetik kök hücre nakli olan çocuk hastalarda nakilden sonraki dönemde aşılarda oluşan serolojik yanıtları etkileyen etmenleri araştırdık. Gördük ki araştırmamız kapsamındaki aşılarda nakil sonrası uygun zaman ve dozla yapıldığında önemli oranda koruyuculuk sağlamaktadır. Aşı yanıtında hastaların bireysel demografik özelliklerinin, klinik durumlarının ve immünolojik parametrelerinin çok büyük bir fark oluşturmadığını saptamış olduk. Bu nedenle aşıyla önlenebilir hastalıklar açısından özgün bir grubu oluşturan HKHN uygulanmış bireylerin aşılama gereksinimlerini ve var olan ulusal/uluslararası rehberlerin önderliğinde aşılamamanın sürdürülmesinin önemini bir kez daha vurgulamak isteriz.

## 7. ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde yer almaktadır. Bu alandaki yeni gelişmeler ile HKHN'ye bağlı komplikasyonlar ve ölüm oranları önemli derecede azalmıştır. Nakil sonrası dönemde bu hastalara uygulanacak olan yeniden bağışıklama programı, aşı ile önlenabilir hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. HKHN yapılan hasta grubunun çok değişkenli olması nedeniyle standart bağışıklama programı oluşturmak oldukça güç olup ideal bağışıklama programının oluşturulabilmesi için her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmada ideal bağışıklama programının oluşmasına katkı sağlamak adına aşı serolojisini etkileyen etmenlerin bulunması amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2012-2020 yılların arasında HKHN uygulanmış olan, nakil sonrası primer aşılama Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda tamamlanan hastaların hepatit A (n:76), hepatit B (n:81), kızamık (n:65), kızamıkçık (n:65), kabakulak (n:64) ve suçiçeği (n:62) seroloji sonuçları çalışma kapsamında yer alan değişkenlere göre incelenmiştir.

Primer aşılama sonrası olguların %97.5'ünde hepatit B, %97.4'ünde hepatit A, %93.8'inde kızamıkçık, %88.5'inde suçiçeği, %87.1'inde kızamık, %80.3'ünde kabakulağa karşı serolojik koruyuculuk sınırının üzerinde yanıt geliştiği gözlenmiştir. Kızamıkçık ve kabakulak aşılama sırasında nakil ve aşılama sırasındaki yaşın büyük olmasının seronegatiflik ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Diğer aşılar ve diğer değişkenler açısından seronegatiflikle ilişkili olabilecek anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak HKHN alıcılarının büyük çoğunluğunda, nakil sonrası dönemde uygun zaman ve dozda yapılan primer aşılama ile altı hastalığa karşı koruyucu düzeyde antikor yanıtı sağlanabilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** çocuk, hematopoetik kök hücre nakli, aşı, bağışıklama



## 8. ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used in the treatment of many malignant and non-malignant diseases. Complications and mortality rates associated with HSCN have decreased significantly with new developments in this field. The re-immunization programmes applied to these patients in the post-transplant period significantly reduce the risk of vaccine-preventable diseases. Due to the heterogeneous nature of the patients who are undergoing HSCT, it is very difficult to establish a standard immunization programme. New studies are carried out every day to create the ideal immunization programme. In this study, we aimed to determine the factors affecting the vaccine serology in order to contribute to the formation of the ideal immunization program.

Hepatitis A (n:76), hepatitis B (n:81), measles (n:65), rubella (n:65), mumps (n:64) and varicella (n:62) serology results of patients who underwent HSCT between 2012 and 2020 at Akdeniz University Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, and who completed post-transplant vaccination in accordance with the protocol in the Department of Social Pediatrics were analyzed according to the variables included in the scope of the study.

After primary immunization series 97.4% of the patients developed protective antibody titers against hepatitis A, 97.5% against hepatitis B, 93.8% against rubella, 88.5% against varicella, 87.1% against measles, and 80.3% against mumps. Advanced age at the time of transplantation or vaccination was associated with post vaccination rubella and mumps seronegativity ( $p<0,05$ ). No other variable showed statistically significant difference in terms of response to the vaccines.

As a result, protective levels of antibodies against the six diseases within the scope of our study could be provided in the majority of hematopoietic stem cell recipients with timely and appropriate doses of vaccines in the post-transplant period.

**Keywords:** child, hematopoietic stem cell transplantation, vaccine, immunization



## KAYNAKLAR

1. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12283-7.
2. Bonanni P, Sacco C, Donato R, Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20:32-6.
3. Cherian T, Mantel C. National immunization programmes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020;63(1):16-24.
4. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*. 2001;357(9270):1777-89.
5. Sánchez-Ramón S, Conejero L, Netea MG, Sancho D, Palomares Ó, Subiza JL. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol*. 2018;9:2936-.
6. Velipaşaoğlu S. Aşı İmmünitesi ve Yanıtını Etkileyen Faktörler. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;1-5.
7. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100.
8. Abbas AK, Lichtman AH. *Temel İmmunoloji, İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları*. 2007.
9. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*. 2012;2(1):31-42.
10. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00084-18.
11. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. 2011;12(6):509-17.
12. Laupèze B, Hervé C, Di Pasquale A, Tavares Da Silva F. Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. *Vaccine*. 2019;37(38):5670-80.
13. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(1):19-33.
14. Van Loveren H, Van Amsterdam JG, Vandebriel RJ, Kimman TG, Rümke HC, Steerenberg PS, et al. Vaccine-induced antibody responses as parameters of the influence of endogenous and environmental factors. *Environ Health Perspect*. 2001;109(8):757-64.
15. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16:25-.
16. Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(1):239-43.
17. Dai X, Xiong Y, Li N, Jian C. Vaccine types. *Vaccines-the History and Future: IntechOpen*; 2019.
18. Mok DZL, Chan KR. The Effects of Pre-Existing Antibodies on Live-Attenuated Viral Vaccines. *Viruses*. 2020;12(5):520.

19. Huber F, Ehrensperger B, Hatz C, Chappuis F, Bühler S, Eperon G. Safety of live vaccines on immunosuppressive or immunomodulatory therapy—a retrospective study in three Swiss Travel Clinics. *Journal of Travel Medicine*. 2017;25(1).
20. Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine*. 2007;57(8):552-6.
21. Bartlett BL, Pellicane AJ, Tying SK. Vaccine immunology. *Dermatol Ther*. 2009;22(2):104-9.
22. Wang Y, Zhang Z, Luo J, Han X, Wei Y, Wei X. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. *Mol Cancer*. 2021;20(1):33-.
23. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963-.
24. Nascimento IP, Leite LCC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012;45(12):1102-11.
25. Chen S-H, Wang T-F, Yang K-L. Hematopoietic stem cell donation. *International Journal of Hematology*. 2013;97(4):446-55.
26. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. *Biol Res*. 2012;45(3):307-16.
27. Yeşilipek MA. Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Turk Pediatri Ars*. 2014;49(2):91-8.
28. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *British Medical Bulletin*. 2006;77-78(1):23-36.
29. Saccardi R, Gualandi F. Hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Autoimmunity*. 2008;41(8):570-6.
30. W.Hay W, J.Levin M, R.Deterdind R, J.Abzug M. Current Diagnosis and Treatment Pediatrics Twenty-Third Edition 2018.
31. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.
32. Maloney DG, Sandmaier BM, Mackinnon S, Shizuru JA. Non-myeloablative transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002:392-421.
33. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2167-79.
34. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373(9674):1550-61.
35. Antin JH, Kim HT, Cutler C, Ho VT, Lee SJ, Miklos DB, et al. Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood*. 2003;102(5):1601-5.
36. AYNAL TK, ÇİFTÇİ HŞ, TOZKIR H, GÜRTEKİN M, ÇARİN M. İmmünesupresif ilaçların etki mekanizmaları. *Gaziantep Medical Journal*. 2009;15(3):42-7.
37. Ganguly S, Ross DB, Panoskaltsis-Mortari A, Kanakry CG, Blazar BR, Levy RB, et al. Donor CD4+ Foxp3+ regulatory T cells are necessary for posttransplantation cyclophosphamide-mediated protection against GVHD in mice. *Blood*. 2014;124(13):2131-41.
38. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit Anti-T Cell Globulin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):959-70.
39. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010;115(19):3861-8.

40. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Hematology*. 2012;19(4):324-35.
41. Storek J, Geddes M, Khan F, Huard B, Helg C, Chalandon Y, et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Seminars in Immunopathology*. 2008;30(4):425.
42. Zimmerli W, Zarth A, Gratwohl A, Speck B. Neutrophil function and pyogenic infections in bone marrow transplant recipients. *Blood*. 1991;77(2):393-9.
43. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, Andrich MP, Chen CC, Feuerstein IM, et al. Distinctions Between CD8+ and CD4+ T-Cell Regenerative Pathways Result in Prolonged T-Cell Subset Imbalance After Intensive Chemotherapy. *Blood*. 1997;89(10):3700-7.
44. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016;7(8):901-16.
45. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
46. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;44(8):521-6.
47. Aydoğmuş Ç, Şiraneci R. İmmün Yetersizlikte Tanısal Yaklaşım. *JOPP Derg*. 2010;2(2):52-4.
48. America IDSo. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. 2014.
49. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
50. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1435-55.
51. Pintó RM, Pérez-Rodríguez F-J, Costafreda M-I, Chavarria-Miró G, Guix S, Ribes E, et al. Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. *Virulence*. 2021;12(1):1174-85.
52. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*. 2000;18:S71-S4.
53. Organization WH. Hepatitis A vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2000;75(05):38-44.
54. Gozlan Y, Bar-Or I, Volnowitz H, Asulin E, Rich R, Anis E, et al. Lessons from intensified surveillance of viral hepatitis A, Israel, 2017 and 2018. *Eurosurveillance*. 2021;26(6):2000001.
55. Gökçay G, Beyazova U. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi 2017.
56. Lavanchy D. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(4):296-302.
57. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2006;55(7):1-CE-4.
58. Parrón I, Planas C, Godoy P, Manzanares-Laya S, Martínez A, Sala MR, et al. Effectiveness of hepatitis A vaccination as post-exposure prophylaxis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(2):423-7.
59. T.C Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 [Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>].

60. Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(5):1496-519.
61. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization  
  
Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2006;55(7):1-CE-4.
62. Shouval D. Immunization against Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(2):a031682.
63. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatology International*. 2017;11(6):500-8.
64. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *Journal of Clinical Virology*. 2005;34:S1-S3.
65. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occupational Medicine*. 2011;61(8):531-40.
66. Juszczak J. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine*. 2000;18:S23-S5.
67. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. *Clinics in liver disease*. 2021;25(4):711-24.
68. KALAYCI AG. Çocuklarda Hepatit B Enfeksiyonun Bulaşma Yolları Ve Aşı Uygulaması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2010;17(3).
69. Gad A, Shah S. Special Immunization Considerations of the Preterm Infant. *Journal of Pediatric Health Care*. 2007;21(6):385-91.
70. Recommended childhood and adolescent immunization schedule--United States, January-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(1):Q1-4.
71. Guimarães MNC, Facincani T, Santos SSD. Hepatitis B status in hemodialysis patients. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(4):356-8.
72. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S343-S51.
73. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):68-75.
74. Launay O, Floret D. Vaccination contre l'hépatite B. *Med Sci (Paris)*. 2015;31(5):551-8.
75. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *The Lancet*. 2012;379(9811):153-64.
76. Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 10):2767-79.
77. Hayman DTS. Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(1):28-33.
78. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *International Journal of Epidemiology*. 2007;36(6):1334-48.
79. Freeman AF, Jacobsohn DA, Shulman ST, Bellini WJ, Jaggi P, Leon Gd, et al. A New Complication of Stem Cell Transplantation: Measles Inclusion Body Encephalitis. *Pediatrics*. 2004;114(5):e657-e60.
80. Holzmann H, Hengel H, Tenbusch M, Doerr HW. Eradication of measles: remaining challenges. *Med Microbiol Immunol*. 2016;205(3):201-8.
81. Griffin DE. Measles Vaccine. *Viral Immunol*. 2018;31(2):86-95.

82. Carazo S, Billard M-N, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):251-.
83. Tosun S, Olut AI, Tansug N. Adverse effects of single-component measles vaccine in school children. *Vaccine.* 2017;35(52):7309-11.
84. Magistà S, Albanesi M, Chaoul N, Di Bona D, Di Leo E, Nettis E, et al. Safety of measles, mumps, and rubella vaccine in egg allergy: in vivo and in vitro management. *Clin Mol Allergy.* 2020;18(1):21-.
85. Kliegman RM, F.Stanton B, W.St.Geme J, F.Schor N, E.Behrman R. Nelson Textbook of Pediatrics, Nineteenth Edition 2015.
86. Kızamık, Kızamıkçık ve Konjenital Kızamıkçık Sendromunun Ortadan Kaldırılması ve Kabakulak Kontrolü için Aşı Kullanımı ve Stratejileri: Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesinin (ACIP) Tavsiyeleri  
  
[Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00053391.htm>.
87. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [updated 14.04.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>.
88. Calwell HG. Measles vaccination and tuberculin test. *Br Med J.* 1973;1(5847):235-.
89. Best JM. Rubella. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2007;12(3):182-92.
90. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, Moriuchi H, Yoshida L-M. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: A review of our experience in Vietnam. *Vaccine.* 2019;37(1):202-9.
91. Plotkin SA. Rubella Eradication: Not Yet Accomplished, but Entirely Feasible. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S360-S6.
92. Lievano F, Galea SA, Thornton M, Wiedmann RT, Manoff SB, Tran TN, et al. Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M–M–R™II): A review of 32 years of clinical and postmarketing experience. *Vaccine.* 2012;30(48):6918-26.
93. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CGG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol.* 2015;235(2):242-52.
94. Bonnet M-C, Dutta A, Weinberger C, Plotkin SA. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine.* 2006;24(49):7037-45.
95. Organization WH. Mumps virus vaccines. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2007;82(07):51-60.
96. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15016-.
97. Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S387-S97.
98. Marin M, Leung J, Gershon AA. Transmission of Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20191305.
99. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. CLINICAL TRIALS IN IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS. *Infectious Disease Clinics of North America.* 1996;10(3):583-94.
100. Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(3):171-83.
101. Silva PMd, Silva ÉMd, Simioni AJ, Souza MPd, Colturato VAR, Machado CM. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e69-e.

102. Gouveia-Alves F, Gouveia R, Ginani VC, Seber A, Kuramoto DA, Murad GFA, et al. Adherence and immune response to revaccination following hematopoietic stem cell transplantation at a pediatric onco-hematology reference center. *Transplant Infectious Disease*. 2018;20(4):e12903.
103. Adati EM, da Silva PM, Sumita LM, Rodrigues MO, Zanetti LP, Dos Santos ACF, et al. Poor response to hepatitis A vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(3):e13258.
104. Inaba H, Hartford CM, Pei D, Posner MJ, Yang J, Hayden RT, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;156(1):109-17.
105. Shalabi RA, Borg MA, Hughes TE, Walsh-Chocolaad T, Ciurea R, Cook L, et al. Outcome of Repeated Vaccination to Hepatitis B Virus in Patients Failing to Respond to Vaccination Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT): If at First You Don't Succeed, Try Try Again. *Blood*. 2019;134:2012.
106. Chaichotjinda K, Anurathapan U, Boonsathorn S, Chaisavaneeyakorn S, Treepongkaruna S, Techasaensiri C, et al. Immune responses to hepatitis B vaccination after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric and young adult patients. *Clinical Transplantation*. 2020;34(10):e14024.
107. Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr*. 2002;161(11):581-7.
108. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O'Reilly RJ, Prockop S, Kernan NA, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood*. 2006;108(7):2470-5.
109. Haynes AS, Curtis DJ, Campbell K, Giller RH, Quinones RR, Verneris MR, et al. An Immune Recovery-Based Revaccination Protocol for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Revaccination Outcomes Following Pediatric HSCT. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021;27(4):317-26.
110. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination with Measles, Tetanus, Poliovirus, Haemophilus influenzae Type B, Meningococcus C, and Pneumococcus Vaccines in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(5):625-34.
111. Jensen L, Poulsen A, Nygaard U, Scheike T, Riis MS, Pedersen FK, et al. Antibody response to vaccination after haematopoietic cell transplantation in children using a reduced dose schedule-A retrospective cohort study. *Pediatr Transplant*. 2020;24(1):e13599.
112. Olkinuora H, Käyhty H, Davidkin I, Roivainen M, Olander RM, Kantele JM, et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr*. 2012;101(8):e373-7.
113. Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;33(12):1187-90.
114. Gans HA, Yasukawa LL, Sung P, Sullivan B, DeHovitz R, Audet S, et al. Measles humoral and cell-mediated immunity in children aged 5-10 years after primary measles immunization administered at 6 or 9 months of age. *J Infect Dis*. 2013;207(4):574-82.
115. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1996;17(4):633-6.

116. Haralambieva IH, Eberhard KG, Ovsyannikova IG, Grill DE, Schaid DJ, Kennedy RB, et al. Transcriptional signatures associated with rubella virus-specific humoral immunity after a third dose of MMR vaccine in women of childbearing age. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1824-38.
117. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055-65.
118. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, et al. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(4):771-5.
119. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(9):2663.
120. Hansson MEA, Norlin A-C, Omazic B, Wikström A-C, Bergman P, Winiarski J, et al. Vitamin D Levels Affect Outcome in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(10):1537-43.
121. Hong S, Ferraro CS, Hamilton BK, Majhail NS. To D or not to D: vitamin D in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2020;55(11):2060-70.
122. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4048-52.
123. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(1):28-32.
124. Ozdemir ZC, Kar YD, Kasaci B, Bor O. Etiological causes and prognosis in children with neutropenia. *North Clin Istanbul.* 2021;8(3):236-42.
125. Fata FT, Herzlich BC, Schiffman G, Ast AL. Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B12 levels. *Ann Intern Med.* 1996;124(3):299-304.
126. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, Rashid M, Roy A, Rahman SM, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr.* 2016;55(1):281-93.