

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**Çocukluk Çağı Kanserleri Nedeniyle Tedavi Almış ve/veya  
Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanmış Hastalarda  
Aşılamanın Etkinliği**

**Dr.Elif ERDEM ÖZCAN**

(Uzmanlık Tezi)

( Tez Danışmanı: Prof.Dr. S. Sema ANAK )

İSTANBUL-2011

“Çocukluk Çağı Kanserleri Nedeniyle Tedavi Almış ve/veya Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanmış Hastalarda Aşılamanın Etkinliği” isimli tez çalışmamı destekleyen **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu’na** teşekkür ederim (Proje no: 6474).

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanı Sayın Prof. Dr. *Rüveyde Bundak'a* ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın *Prof.Dr.Ömer Devecioğlu'na*,

Desteğini her zaman hissettiğim, tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yol gösteren, destek ve yardımını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD öğretim üyesi, saygıdeğer tez danışmanım *Prof. Dr. Sema Anak'a*,

Bu uzun ve zor süreçte eğitimime katkıda bulunan, bilgilerini paylaşan, öğretmekten yorulmayantüm *değerli öğretim üyelerine*,

Uzmanlık eğitim ve tez çalışmalarım sırasında bilgisinden faydalandığım, hastaların aşılması sırasında yoğun çalışma temposuna rağmen yardımlarını eksik etmeyen ve bana yol gösteren *Doç. Dr. Ayşe Kılıç'a*,

Tezimin laboratuvar çalışmalarını gerçekleştiren, emek ve zaman harcayan *Dr. Mustafa Önel ve Dr. Derya Önel'e*, destek veren *Prof. Dr. Ali Ağaçfidan'a*, yardımlarını eksik etmeyen *Temel Bilimler Mikrobiyoloji BD. ELİSA laboratuvarının tüm çalışanlarına*,

Bu uzun ve zor yolda omuz omuza çalıştığım, birlikte hem güzel, hem yorucu saatler geçirdiğim, hüznün ve sevinçleri paylaştığım *sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma*,

Tezimin en önemli bölümünü oluşturan hastaların izlemi ve kanlarının alınıp saklanması aşamasında yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı poliklinik *sekreterlerine ve Çocuk Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına*,

Hayatım boyunca sevgilerini, emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen, iyi bir eğitim almam için çabalayan, her daim yanımda olan *sevgili aileme* ve sadece soyadlarıyla değil, sevgi ve destekleriyle de hayatımda önemli yeri olan *Özcan ailesine*,

Beni koşulsuz destekleyen ve güç veren *sevgili eşim Önder Özcan'a* ve tezimin bitmesini en çok isteyen, yaşam kaynağım, canım oğlum *Kaan Özcan'a*,

*Sonsuz teşekkürlerimle*

Dr.Elif ERDEM ÖZCAN

*Nisan, 2011, İstanbul*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	4
1. GİRİŞ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 LÖSEMİLER.....	9
2.1.1 Epidemiyoloji ve patogenezi.....	9
2.1.2 Sınıflama.....	10
2.1.3 Klinik bulgular.....	15
2.1.4 Laboratuvar bulguları.....	16
2.1.5 Ayırıcı tanı.....	16
2.1.6 Prognoz.....	16
2.1.7 Tedavi.....	19
2.2 LENFOMALAR.....	21
2.2.1 Etiyoloji.....	22
2.2.2 Patoloji.....	22
2.2.3 Klinik bulgular.....	23
2.2.4 Tanı.....	24

2.2.5 Tedavi.....	26
2.2.6 Prognoz.....	27
<b>2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLERİ.....</b>	<b>27</b>
2.3.1 Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri.....	27
2.3.2 Wilms Tümörü (nefroblastom).....	29
2.3.3 Nöroblastom.....	30
2.3.4 Rabdomyosarkom.....	30
2.3.5 Germ Hücreli Tümörler (GHT).....	30
<b>2.4 KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU.....</b>	<b>31</b>
2.4.1 Çocuklarda KHT Endikasyonları .....	31
2.4.2 Kök hücre transplantasyonunun komplikasyonları.....	33
<b>2.5 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE İMMUN SİSTEM VE AŞILAMA.....</b>	<b>34</b>
<b>2.6 KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI İMMUN SİSTEM VE</b>	
<b>AŞILAMA.....</b>	<b>37</b>
<b>2.7 AŞI UYGULAMALARI.....</b>	<b>43</b>
2.7.1 Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) Aşılıarı.....	44
2.7.2 Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) Aşılıarı.....	45
2.7.3 Hepatit B Aşısı.....	46
2.7.4 Pnömonokok Aşılıarı.....	46
2.7.5 Haemophilus İnfluenzae Tip b (Hib) Aşısı.....	47
2.7.6 Varilla Zoster (Suçiçeği) Aşısı.....	48
2.7.8 Poliovirus Aşısı.....	48
2.7.9 Hepatit A Aşısı.....	49

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>50</b>
<b>3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Çalışma Grubunun İncelenmesi.....</b>	<b>51</b>
<b>3.3 Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi.....</b>	<b>53</b>
<b>3.4 İstatistiksel Analizler.....</b>	<b>55</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>56</b>
<b>4.1 Hastaların Genel Dağılımı.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2 İnaktive-Toksoid Aşı Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.1 Difteri Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.1 Tetanoz Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>60</b>
<b>4.2.3 Boğmaca Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>62</b>
<b>4.2.4 Hepatit B Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>64</b>
<b>4.2.5 Hepatit A Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>68</b>
<b>4.3 Canlı-Attenüe Aşı Yanıtlarının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>70</b>
<b>4.3.1 Kızamık Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>70</b>
<b>4.3.2Kızamıkçık Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>72</b>
<b>4.3.3 Kabakulak Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>74</b>
<b>4.3.4 Suçiçeği Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi.....</b>	<b>77</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>81</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>99</b>
<b>7. ÖNERİLER.....</b>	<b>101</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>102</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>112</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>124</b>

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1 DSÖ'nün AML sınıflaması.....	14
Tablo 2.2 AML'de immunolojik yüzey işaretleyicileri ile FAB alt gruplarının ilişkisi.....	15
Tablo 2.3 ALL Risk Grupları.....	18
Tablo 2.4 Hodgkin hastalığında anatomik - klinik evreleme (Modifiye Ann Arbor Sınıflaması).....	25
Tablo 2.5 KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (EBMT 1995 ve 1999; CDC 2000).....	40
Tablo 2.6 KHT sonrası çocuk hastalarda toksoidler ve inaktive aşılarla aşılama / 2000.....	41
Tablo 2.7 KHT sonrası çocuk hastalarda toksoidler ve canlı attenüe aşılarla aşılama / 2000.....	41
Tablo 2.8 KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (EBMT 2005).....	42
Tablo 2.9 KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (Brezilya 2004).....	43
Tablo 3.1 Aşı uygulama tablosu.....	52
Tablo 4.1 Hastaların gruplara göre dağılımı.....	56
Tablo 4.2 Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre açısından dağılımı.....	57
Tablo 4.3 Grupların difteri aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	58
Tablo 4.4 Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-difteri antikoru titreleri.....	59
Şekil 4.1 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-difteri IgG pozitiflik oranları.....	59
Tablo 4.5 Grupların tetanoz aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	60
Tablo 4.6 Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-tetanoz antikoru titreleri.....	61
Tablo 4.7 Grupların aşı öncesi median anti-tetanoz antikor titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.....	61
Şekil 4.2 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-tetanoz IgG pozitiflik oranları.....	62
Tablo 4.8 Grupların asellüler boğmaca aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	63
Tablo 4.9 Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-boğmaca antikoru titreleri.....	64
Şekil 4.3 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-boğmaca IgG pozitiflik oranları.....	64
Tablo 4.10 Grupların hepatit B aşısı öncesi, 1. aşı ve 2. aşı sonrası antikor değerlendirmesi.....	65
Tablo 4.11 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası median Anti HBs titreleri.....	66
Tablo 4.12 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median Anti HBs titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.....	67
Şekil 4.4 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti HBs pozitiflik oranları.....	68
Tablo 4.13 Grupların hepatit A aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	69
Şekil 4.5 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-HAV IgG pozitiflik oranları.....	69

Tablo 4.14 Grupların kızamık aşısı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2.aşı sonrası antikor değerlendirmesi.....	71
Tablo 4.15 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası median anti-kızamık antikor titreleri.....	71
Tablo 4.16 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti-kızamık antikor titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.....	72
Şekil 4.6 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-kızamık IgG pozitiflik oranları....	72
Tablo 4.17 Grupların kızamıkçık aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	73
Tablo 4.18 Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-rubella antikor titreleri.....	74
Şekil 4.7 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-rubella IgG pozitiflik oranları.....	74
Tablo 4.19 Grupların kabakulak aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	75
Tablo 4.20 Grupların aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası median anti-kabakulak antikor titreleri.....	76
Tablo 4.21 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti-kabakulak antikor titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.....	76
Şekil 4.8 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-kabakulak IgG pozitiflik oranları....	77
Tablo 4.22 Grupların suçiçeği aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi.....	78
Tablo 4.23 Grupların aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası median anti-varicella zoster antikor titreleri.....	79
Tablo 4.24 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti- varicella zoster antikor titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması.....	79
Şekil 4.9 Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-VZV IgG pozitiflik oranları.....	80



**KISALTMALAR**

SSS : Santral sinir sistemi

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

ALL : Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut miyeloblastik lösemi

KML: Kronik miyeloid lösemi

KHT : Kök hücre transplantasyonu

HIV : İnsan immün yetersizlik virüsü

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

JRA : Juvenil romatoid artrit

İTP : İmmün trombositopenik purpura

SLE : Sistemik lupus eritematozus

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BFM : Berlin- Frankfurt-Münih

APL : Akut promiyelositik lösemi

MKH : Minimal kalıntısal hastalık

MDR : Çoklu ilaç direnci

EBV: Epstein- Barr virus

HH : Hodgkin hastalığı

NHL : Hodgkin dışı lenfoma

HLH : Hemofagositik lenfositosis

ARA C : Sitozin arabinozid

FAB : Fransa- Amerika- Büyük Britanya

DRG : Düşük risk grubu

ORG : Orta risk grubu

YRG : Yüksek risk grubu

MDS : Miyelodisplastik sendrom

ATRA : All- trans retinoik asit

MOPP : Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon

COPP : Siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

ABVD : Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

OPPA : Vinkristin, prokarbazin, prednizon, adriamisin

NSE : Nöron spesifik enolaz

VMA : Vanil mandelik asit

HCG : Humon koryonik gonadotropin

AFP : Alfa feto protein

GHT : Germ hücreli tümör

ALLOKHT : Allojeneik kök hücre transplantasyonu

OKHT : Otolog kök hücre transplantasyonu

GvHH : Graft versus host hastalığı

PKHT : Periferik kök hücre transplantasyonu

VOH : Veno-okluzif hastalık

DaBT : Difteri- asellüler boğmaca- tetanoz

MMR : Kızamık- kızamıkçık- kabakulak

HBV : Hepatit B virusu

HAV : Hepatit A virusu

VZV : Varicella zoster virus

IPV : İnaktive polio virusu

OPV : Oral polio virusu

Hib : Haemophilus influenza tip b

## ÖZET

**Amaçlar:** Çocukluk çağı malinitelerinde sağkalım giderek artmaktadır, ancak hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya kök hücre transplantasyonu sırasındaki uygulanan hazırlık rejimleri bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olur. Standart kemoterapi protokollerinin tamamlanmasının sonrasında aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonları kaybolur veya azalır, bu nedenle kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılınmaları gereklidir.

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1998-2010 yılları arasında kemoterapi almış ve/veya kök hücre transplantasyonu uygulanmış, yaşları 2,5-23 arası değişen, tedavi bitiminden itibaren en az 6 ay geçmiş lösemi, solid tümörlü ve en az 12 ay önce kök hücre transplantasyonu uygulanmış toplam 80 hastada aşılamanın etkinliğinin ve hasta gruplarının aşılara yanıtındaki farklılıklarının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç- Yöntem:** Prospektif olarak Ekim 2009- Şubat 2011 tarihleri arasında süren kesitsel çalışmamıza toplam 80 hasta alındı. 32 lösemi, 35 solid tümör, 13 KHT hastası 3 ayrı grupta değerlendirildi. Lösemi grubunun yaşları median 13,46 (9,17-16,75) yıl idi. Hastaların 20'si erkek, 12'si kız idi. Solid tümör grubunun yaşları median 9,42 (6,17-15,25) yıl idi. Hastaların 22'si erkek, 13'si kız idi. KHT grubunda median yaş 10 (6,29-13,79) yıl idi. Hastaların 8'i erkek, 5'i kız idi.

Hastalarabelirlenen takvime göre difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, inaktive çocuk felci (IPV) ve H.Influenza tip b, hepatit B, hepatit A, pnömokok, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) ve suçiçeği aşısı uygulandı. Tüm hastalardan aşılama öncesi ve aşılamadan 1 ay sonra alınan kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Mikrobiyoloji ABD, ELİSA laboratuvarında difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeğine karşı oluşan IgG tipinde antikorların in vitro olarak ölçümü gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 80 hastanın anti-difteri antikor düzeyleri incelendiğinde hastaların tamamı negatif kabul edilen 0,01 IU/ml değerinin üzerindeydi. Aşılama öncesi lösemi grubunda %71,8, solid tümör grubunda %80, KHT grubunda %53,8, tüm grupta %72,5 oranında hasta difteriye karşı tam koruyuculuğa sahipti. Anti-difteri antikor titreleri 0,01-0,1 IU/ml arasında (parsiyel koruma) olduğu için difteri aşısı uygulandığında 1 ay sonrasında aşı uygulanan hastaların tamamının tam koruyucu antikor yanıtına sahip olduğu görüldü.

Hastalar anti-tetanoz antikoru açısından incelendiğinde %80 hastanın antikoru koruyucu düzeydeydi. Koruyuculuk lösemi grubunda %84,3, solid tümör grubunda %88,5, KHT grubunda %46,1 idi. Tek doz aşı sonrası aşı uygulanan seronegatif hastaların tamamı seropozitiflik elde etti.

Anti-boğmaca antikor düzeyleri incelendiğinde hastaların %48,8'i koruyucu idi. Lösemi grubunda %49, solid tümör grubunda %54,3, KHT grubunda %38,5 idi. Asellüler boğmaca aşısı yapılan seronegatif hastaların %66,6'sında 1 ay sonrasında anti-boğmaca IgG seviyeleri koruyucu düzeye yükseldi. Lösemi grubunda %66,7, solid tümör grubunda %66,7, KHT grubunda %50 hasta aşı sonrası koruyuculuk elde edildi.

Çalışmaya alınan 80 hasta hepatit B antikoru açısından incelendiğinde 39 (%48,7) hastanın antikoru koruyucu düzeyde idi. Lösemi grubunda koruyuculuk %37 iken, solid tümör grubunda %60, KHT grubunda %46,2 idi. Tek doz hepatit B aşısı sonrası antikoru negatif olan hastaların, tüm grupta %57,9'unda, lösemi grubunda %55,5'inde, solid tümör grubunda %64,2'sinde, KHT grubunda %50'sinde koruyucu antikor yanıtı elde edildi.

Tüm hastalar hepatit A antikoru açısından kalitatif olarak incelendiğinde %36,3 hastanın antikoru pozitif saptandı. Aşılama öncesi, lösemi grubunda %37,5, solid tümör grubunda %28,6, KHT grubunda %53,8 hepatit A'ya karşı koruyuculuğa sahip idi. Antikorları negatif olan hastalara tek doz aşı uygulandıktan sonra %97,6'sında 1. ayda koruyuculuk sağlandı. Tek doz aşı sonrası lösemi ve solid tümör grubundaki aşılanan hastaların %100'ünde, KHT grubunda %83'ünde koruyuculuk sağlandı.

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-kızamık antikoru açısından incelendiğinde %36,3 hastanın antikoru koruyucu düzeyde idi. Aşı öncesi lösemi grubunda %34,4, solid tümör grubunda %45,7, KHT grubunda %15,4 hasta seropozitifti. Tek doz aşı uygulaması sonrası seronegatif hastaların %80,6'sı koruyuculuk sağladı. Tek doz aşı sonrası seronegatif hastaların lösemi grubunda %73,3'ü, solid tümör grubunda %93,8'i, KHT grubunda %60'ı koruyuculuk kazandı.

Hastalarımız anti-kızamıkçık antikoru açısından incelendiğinde, %78,8 hastanın antikoru koruyucu düzeyde idi. Aşı öncesi lösemi grubunda %78,1, solid tümör grubunda %85,7, KHT grubunda %61,5 hasta seropozitifti. Aşı uygulanan seronegatif hastaların tamamı sonrasında koruyuculuk elde etti.

Tüm hastalar anti-kabakulak antikoru açısından incelendiğinde %72,5 hastanın antikoru pozitif idi. Aşılama öncesi koruyuculuk lösemi grubunda %71,9, solid tümör grubunda %82,9, KHT grubunda %46,2 idi. 1. doz aşı sonrası aşı uygulanan seronegatif hastaların, lösemi grubunda %100'ünde, solid tümör grubunda %83,3'ünde, KHT grubunun %50'sinde koruyuculuk sağlandı.

Tüm hastalar suçiçeği antikoru açısından incelendiğinde %61,3 hastanın antikoru koruyucu düzeyde idi. Aşılama öncesi koruyuculuk lösemi grubunda %59,4, solid tümör grubunda %65,7, KHT grubunda %53,8 idi. Tek doz aşı sonrası, aşı yapılan hastaların, lösemi grubunda %87,5'ünde, solid tümör grubunda %33,3'ünde KHT grubunun %66,7'sinde koruyuculuk sağlandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda tedavi bitiminden sonraki 6. ayda lösemi ve solid grubunda, nakil sonrası 12. ayda KHT grubunda difteri, tetanoz, hepatit A ve kızamıkçık aşılara karşı çok iyi bir yanıt aldık. Bu aşilar ile tüm gruplarda tek doz aşılamının uygun olacağını gördük. Kabakulak aşısına karşı lösemi ve solid tümör grubunda iyi yanıt elde edilmesine karşın KHT grubunun yanıtı daha düşük idi. Canlı aşılardan kızamık ve suçiçeğine, inaktive aşılardan boğmaca ve hepatit B'ye karşı 3 grup da orta seviyelerde koruyuculuk elde etti. Grupların aşılarla karşı oluşturduğu antikor yanıtlarındaki farklılıklar hastaların yaş, tedavi bitimi sonrası geçen süre, primer aşılama durumlarına göre farklılıklar göstermekteydi. Özellikle alınan tedavinin yoğunluğu, sonrasında koruyuculuk oranlarını etkileyen başlıca faktörlerden idi. KHT grubunun tedavi sırasında yaşadığı derin immunsupresyon nedeni ile genel olarak aşı öncesi koruyuculuğu ve aşılarla karşı antikor yanıtı diğer gruplara göre düşüktü. Tedavi sonrası tüm gruplarda canlı aşılarla karşı immunité kaybı toksoid aşılarla göre daha belirgindi. Aşılamaya yanıt da daha düşük idi. Bu aşıların antikor düzeyleri izlenerek elde edilen yanıtın kalıcılığının değerlendirilmesi, yanıtın azaldığı hastaların rapel doz uygulanması açısından değerlendirilmesi gereklidir.

## SUMMARY

### **The effectiveness of vaccination in children treated for childhood cancers and/or undergone hematopoietic stem cell transplantation**

**Objective:** Although survival of childhood malignancies has improved considerably, the disease itself, chemotherapy and/or radiation therapy and the preparatory regimens performed during hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) lead to impaired immunity. The previously acquired protective serum antibody concentrations after vaccination are lost or reduced after the completion of standard chemotherapy protocols, therefore, revaccination of children these treatments is necessary.

The aim of this study was to examine differences in response to vaccination and the effectiveness of vaccination in patients with leukemia or solid tumors at least 6 months after the cessation of the treatment protocols and after hematopoietic stem cell transplantation performed at least 12 months ago. A total of 80 patients (ages differing 2,5-23 years) who received chemotherapy and/or stem cell transplantation, between 1998-2010 in Istanbul University, İstanbul School of Medicine, Department of Pediatric Hematology-Oncology were included in this prospective study.

**Materials and Methods:** The study was performed between October 2009 and February 2011. 80 patients (32 leukemias, 35 solid tumors, 13 HSCT patients) were evaluated in 3 groups. The median age of leukemia group was 13.46 (9.17-16.75) years. 20 of the patients were male and 12 were female in leukemia group. The median age of solid tumor group was 9.42 (6.17-15.25) years. 22 of the patients were male and 13 were female in solid tumor group. The median age of HSCT group was 10 (6.29-13.79) years. 8 of the patients were male and 5 were female in HSCT group.

Diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated polio and H. influenza type b, hepatitis B, hepatitis A, pneumococcal, measles-mumps-rubella and varicella vaccines were applied to patients. Blood samples taken from the all patients before vaccination and 1 month after vaccination. And the samples were studied in Istanbul University, Istanbul School of Medicine, Department of Microbiology. IgG antibodies against diphtheria, tetanus, pertusis, hepatitis B, hepatitis A, measles, rubella, mumps and varicella zoster were evaluated.

**Results:** The anti-diphtheria antibody levels of the 80 patients were  $> 0.01$  IU / ml ( $< 0,01$  IU/ml considered negative). 71.8 % of leukemia, 80 % of solid tumor group, 53,8 % of HSCT

group and 72.5 % of all patients had complete protection against diphtheria. The diphtheria vaccine was applied to the patients with anti-diphtheria antibody titers between 0.01-0.1 IU/ml (partial protection) and antibody titers were measured one month after the vaccination. All vaccinated patients achieved complete protective antibody titers.

Eighty percent of all patients had protective antibodies against tetanus. 84,3 % of patients in leukemia group, 88,5 % of patients in solid tumor group, 46,1 % of patients in HSCT group were protected against tetanus. All of seronegative patients achieved protective antibody levels after one dose vaccination.

48,8 percent of all patients had protective anti-pertussis antibody levels against pertussis. 49 % of patients in leukemia group, 54,3 % of patients in solid tumor group, 38,5 % of patients in HSCT group were protected against pertussis before vaccination. 66,6 % of seronegative patients achieved protective antibody levels after one dose of vaccination. 66,7 %, 66,7 % and 50 % of vaccinated patients in leukemia, solid tumor and HSCT groups respectively achieved protective antibody levels after one dose of vaccination.

In this study, 48,7 percent of all patients had protective antibody levels against hepatitis B. 37% of patients in leukemia group, 60 % of patients in solid tumor group, 46,2 % of patients in HSCT group were protected against hepatitis B. 55,5 %, 64,2 %, 50 % of vaccinated patients in leukemia, solid tumor and HSCT groups respectively achieved protective antibody levels after one dose of vaccination.

All of the patients in study were examined qualitatively for antibodies against hepatitis A. 36,3 % of all patients had protective antibody levels pre-vaccination and 97,6 % of vaccinated seronegative patients had achieved protective antibody levels post-vaccination. 100 % of seronegative patients in leukemia and solid tumor groups and 83 % in HSCT group were protected against hepatitis A post-vaccination.

Among 80 patients examined for antibodies against measles, 36,3 percent had protective antibody levels. These levels were protective against measles in 34,4 % of leukemia group, 45,7 % of solid tumor group, 15,4 % of HSCT group before vaccination, but 73,3 %, 93,8 % and 60 % of vaccinated patients in leukemia, solid tumor and HSCT groups respectively achieved protective antibody levels after one dose of vaccination. 80,6 % of all vaccinated seronegative patients had protective antibody levels against measles post-vaccination.



78,8 percent of all patients had protective antibodies against rubella. 78,8 percent of all patients, 78,1 percent of patients in leukemia group, 85,7 percent of patients in solid tumor group, 61,5 percent of patients in HSCT group were seropositive. All of vaccinated seronegative patients achieved protective antibody levels against rubella after one dose of vaccination.

Among 80 patients examined for antibodies against mumps, 72,5 percent had protective antibody levels. 71,9 % of patients in leukemia group, 82,9 % of patients in solid tumor group, 46,2 % of patients in HSCT group were protected against measles before vaccination. 100 %, 83,3 % and 50 % of vaccinated seronegative patients in leukemia, solid tumor and HSCT groups respectively achieved protective levels after one dose of vaccination. 80,6 % of all vaccinated patients had protective levels against measles post-vaccination.

All of patients were examined for anti-varicella zoster antibody levels and 61,3 % were protective. 59,4 % of patients in leukemia group, 65,7 % of patients in solid tumor group, 53,8 % of patients in HSCT group were seropositive. 87,5 %, 33,3 %, 66,7 % of vaccinated patients in leukemia, solid tumor and HSCT groups respectively achieved protective antibody levels after one dose of vaccination.

**Results:** In our study, patients in leukemia and solid tumor groups at least 6 months after the cessation of therapy, and at least 12 months after HSCT had very good antibody response against diphtheria, tetanus, rubella and hepatitis A vaccines. Performing one booster dose of these vaccines appeared to be sufficient for all groups. Although the leukemia and solid tumor groups had good response against mumps vaccine, HSCT group had lower response compared to others. Protection after measles, varicella zoster, pertussis, hepatitis B vaccines were in moderate levels in three groups. The groups showed differences in antibody responses to vaccines, according to age of the patients, the time passed after the cessation of treatment and their primary vaccination status. Particularly, the intensity of treatment received was the main factor affecting the rates of protection after vaccination. Pre and post vaccination protective levels in HSCT group were lower compared to the other groups, because of their profound immunosuppression due to HSCT. Loss of immunity against live vaccines in all groups after the treatment was more prominent compared to toxoid vaccines. Also, response to vaccination was lower. Following antibody levels for response to vaccination is necessary to evaluate the response obtained. The decreased response of patients should be evaluated after one year for implementation of a booster dose.

## 1.GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde, çocuklarda, kazalardan sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan neoplastik hastalıkların görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Her yıl ülkemizde 150,000 civarında yeni erişkin kanser vakasının görülmesi beklenmektedir, 0-14 yaş grubu çocuklarda bu sayı 2,500- 3,000 civarındadır. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha nadirdir; tüm kanserlerin % 0,5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı tümörlerinin %27,5'ini lösemiler, %20,7'sini santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, %11,3'ünü lenfomalar oluştururken, ülkemizde de benzer olarak Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) / Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) kayıtlarına göre lösemiler %27,2 ile ilk sırada yer almaktadır. Lenfomalar ikinci (%16,7), SSS tümörleri (%11,6) üçüncü sırada yer almaktadır (1,2). Gelişmiş ülkelerde, lösemi insidansı 4,5/100.000 olarak bildirilmiştir (3). Akut lösemilerin %75'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL), %20'si akut miyeloid lösemi (AML), %5'i akut farklılaşmamış lösemi ve kronik miyeloid lösemi (KML)' den oluşur (4-6 ). Çocukluk çağı kanserlerinde 3. sırada yer alan lenfomaların %40'ını Hodgkin lenfoma, %60'ını non Hodgkin lenfoma oluşturur (7).

Onkolojide, özellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı vakalarda kök hücre transplantasyonu (KHT) yaşam kurtarıcı olabilir. KHT allojeneik, otolog ve sinjeneik olmak üzere üç şekilde yapılabilmektedir (8).

Çocukluk çağı malinitelerinde sağ kalım giderek artmaktadır. Ancak hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya kök hücre transplantasyonu sırasındaki hazırlık rejimleri bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olmaktadır (9,10). Sekonder olarak gelişen granülositopeni, nötrofil fonksiyonlarında bozukluklar, nötrofillerde azalmış kemotaksis, bakterisidal aktivite ve süperoksit yapımı, immunglobulinlerdeki yetersizlik, fagositik aktivite ve opsonizasyonda görev alan dalağın lösemik hücrelerle infiltre olması, enfeksiyonları kolaylaştırmakta ve bu hastalarda enfeksiyonlar tedavi sırasında ve idame fazında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (10,11). Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanacak çocuklara da yüksek doz kemoterapi ve bazen birlikte total vücut ışınlanması uygulanmaktadır (12). Yoğun tedavi boyunca lösemik hücreler ortadan kaybolurken normal lenfoid ve miyeloid hücre sayısı da azalmakta ve immünsüpresyona neden olmaktadır (13). Hematopoetik kök hücre alıcısına uygulanan hazırlık rejimleri alıcının

tüm yaşam boyunca doğal immünite veya aşılama ile kazandığı immunitiyi ortadan kaldırmaktadır (12). Kanserin kendisi özellikle lösemi ve lenfoma çeşitli derecelerde immunsupresyona neden olduğundan, standart kemoterapi protokollerinin tamamlanmasının sonrasında bile aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonlarının kaybolduğunun veya spesifik antikor konsantrasyonlarının azaldığının belirlenmiş olması kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılanmalarının gerekli olduğunu göstermektedir (12, 14). Aşılama tabloları konusunda dünyada da önemli farklılıklar söz konusudur. Genellikle merkezler kendi aşılama programlarını oluşturmuşlardır (15).

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alan, tedavisi bitmiş olan ve ayaktan izlenen lösemi hastalarında, solid tümörlü hastalarda ve/veya kök hücre transplantasyonu uygulanmış hastalarda aşılamının etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 LÖSEMİLER

Lösemi, çocukluk çağının en sık kanseri olup, 15 yaş altı çocuklarda görülen tüm neoplastik hastalıkların %41'ini oluşturmaktadır. Normal kemik iliğinde eritroid, miyeloid ve megakaryositer serilerin ana, ara ve olgun hücreleri, periferik kanda da yine bu serilerin olgun şekilleri bulunmaktadır. Akut lösemide ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almaktadır (3). Blastlar, kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır klinik tablonun oluşmasına yol açmaktadır (4). Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılmakta, ancak çok nadiren kemik iliği, organ tutulumunu takip edebilmektedir (ekstramedüller başlangıç) (16).

#### 2.1.1 Epidemiyoloji ve patogenez

Gelişmiş ülkelerde, lösemi insidansı 15 yaş altındaki 100.000 çocukta 4,5 olarak bildirilmiştir (3). Bu oran beyaz çocuklar için bu oran daha yüksek, zenciler için daha düşüktür. Erkek çocuklarda kız çocuklardan biraz daha fazla görülür (1/1,2-1,3) (4,16,17 ). Her yaşta görülmekle birlikte 2-6 yaş arası zirve yapmaktadır (3).

Günümüzde lösemilerin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte hastalığın multifaktöriyel olduğu, hasta ile içinde bulunduğu çevresel etmenler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (4,5). Bazı çocuklarda lösemi görülme sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir. Tek yumurta ikiz eşlerinde ve kardeşi lösemi olan hastalarda, ataksi telanjiektazi, Down sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi gibi kromozom bozuklukları olan bazı doğumsal anomali sendromlarında, Wiscot Aldrich sendromu gibi bazı doğumsal immun yetersizliklerde ve radyasyon ya da kimyasal karsinojenlerin etkisinde kalmış çocuklarda lösemi daha fazla görülmektedir (4). Çevresel faktörlerden en sık araştırılan radyasyonun etkileri olmuştur. Gebeliğin özellikle ilk üç ayında tanı amacıyla annenin röntgen ışınları almasının tanı doğacak çocukta lösemi sıklığını arttırdığını, Hodgkin lenfoması nedeni ile radyoterapi uygulanmış ve şifa bulmuş kişilerde daha sonraları akut lösemisinin ortaya çıkabileceğini gösteren çalışmalar vardır (4).

Atom bombasından 6-7 yıl sonra sağ kalmış çocuklarda ALL, erişkinlerde AML insidansının arttığı izlenmiştir (4,6).

Enfeksiyonlar ve lösemi gelişimi arasında ilişki gözlemlenmiştir. Özellikle kedi, tavuk, ineklerde RNA virusları enfeksiyonlarından sonra lösemi gelişiminde artış saptanmıştır. Belli coğrafi bölgelerde Epstein Barr virus ve Burkitt lenfoma, HTLV-1, 2 ve erişkinlerde lösemi gelişimi ilişkili bulunmuştur. HIV enfeksiyonu ve/veya immun yetersizlik malinite insidansının artışına neden olmaktadır (6).

### 2.1.2 Sınıflama

Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut, %3 'ü kronik lösemidir. Akut lösemilerin %75'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL), %20'si akut miyeloid lösemi (AML), % 5 'i akut farklılaşmamış lösemi ve kronik miyeloid lösemi (KML)' den oluşmaktadır (4-6). Klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıt lösemi tipine bağlı olarak değişmektedir (3).

Tüm lösemilerin morfolojik tanısı temel olarak kemik iliği aspirasyonu ve periferik kan yaymaları için May-Grünwald-Giemsa boyası ile histokimyasal boyalar, kemik iliği biyopsilerinde immunokistokimyasal boyalar (tdt, CD10, CD 20, CD3, CD7, MPO gibi) kullanılarak yapılmaktadır. Antijenik yapıları ise "flow sitometrik" tetkiklerle, prognozu belirleyen sitogenetik özellikleri ise konvansiyonel ve moleküler tetkiklerle yapılmaktadır (18).

ALL insidansı Amerika'da yılda 3-4/100.000, Türkiye'de 1,5/100.000 (Sağlık Bakanlığı verilerine göre) olarak bildirilmiştir (16,18). Her yıl yaklaşık olarak 2500-3000 çocuğun ALL tanısı aldığı Amerika'da yaklaşık 500 yeni hasta, AML tanısı almaktadır (18). ALL en fazla 2-6 yaşları arasında, erkek çocuklarda ve beyaz ırkta görülmektedir (3, 4, 16, 17).

Prognozu iyi olan akut lenfoblastik lösemiye, prognozu iyi olmayan akut lenfoblastik lösemiden ayırmak için blastların morfolojik özelliklerinin yanı sıra bazı histokimyasal boyalardan yararlanılmaktadır. Çeşitli büyüklükte olabilen lenfoblastların çekirdeği yuvarlak, bazen çentikli, çekirdekçik sayıları çok az, sitoplazmaları dardır. Periodik asit Schiff boyası ile pozitif; peroksidaz, Sudan siyahı ve spesifik olmayan esteraz ile negatif sonuç verirler. Ancak akut lenfoblastik lösemi tek tip bir hastalık değildir, morfolojik ve immunolojik yöntemlerle çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır (3).

Günümüzde akut lenfoblastik lösemisinin morfolojik ayırımında en sıklıkla kullanılan, lenfositleri morfolojik özelliklere göre L1, L2, L3 alt gruplarına ayıran FAB (Fransa-Amerika- Büyük Britanya) sınıflamasıdır (3,18). L1 tipi çocukluk çağı ALL'lerinin %85'ini oluşturmaktadır ve prognozu en iyi olan gruptur. Blastlar küçük, muntazam çekirdekli,

kromatin yapısı yoğun, çekirdekçiği hiç yok veya tek ve küçük, sitoplazması çok dar hücrelerdir. L2 tipi çocukluk çağı ALL'lerinin %14'ünü oluşturur. Prognozu L1 'den biraz daha kötü olan bir alt gruptur. Hücreler daha büyük ve birbirinden farklı çaplarda, kromatin yapısı daha ince, çekirdek düzensiz, çoğu zaman çentikli, çekirdekçiği büyük, sitoplazması daha geniş lenfoblastlardır. L3 tipi ALL'de ise hücreler büyük, çekirdekçik belirgindir. Hücreler özellikle koyu bazofilik ve bol vakuollü sitoplazması ile diğer tiplerdeki lenfoblastlardan ayrılmaktadır. ALL'lerin %1 'ini oluşturur. Burkitt tipi lösemi olarak da bilinen L3 tipi prognozu eski yıllarda çok kötü bilinen bir alt gruptur, bugünün tedavi protokolleriyle ise prognozu L2 ALL'den çok farklı değildir (3, 16, 18).

ALL'de prognoz ve tedavi açısından immunolojik sınıflama da morfolojik sınıflama kadar önem taşımaktadır (3). Lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamasında farklı antijenler belirlemek ve kaybolmaktadır. Bu yüzey işaretleyicilerine "*Cluster of Differentiation (CD)*" denilmektedir. Bu işaretleyiciler o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi vermektedir. İmmunfenotipleme blastın hangi aşamada durduğunu anlamaya yaramakta ve hastalığın seyri için önem teşkil etmektedir (16,19).

Çocukluk çağı ALL'lerinin %80'ini B hücreli ALL oluşturmaktadır (16). Morfolojik sınıflamadaki L3 grubu B hücreli bir lösemidir (3). B hücre belirleyicisi olarak CD 19 kullanılmaktadır. Pro B hücre için CD79a pozitifliği yanında sitoplazmik ve yüzeyel Ig olmaması ve MLL (mikst lenfoma/lösemi) gen değişikliklerini belirleyen t(4;11), t(11;19), t(9;11) saptanabilmektedir. PreB hücreli lösemide sitoplazmada ağır zincir Ig vardır ve CD22 yüzeyel saptanmaktadır. Genetik olarak t(1;19) ve hipoploidi olabilmektedir. Matür B hücreli lösemide ise myc onkogeninin bulunduğu 8. kromozom translokasyonları t(8;14), t(2;8), t(8;22) saptanmaktadır (16).

T hücreli ALL, vakaların %15-20'sini oluşturur. Lenfoblastlar koyun eritrositleriyle E rozet oluşturmalarını sağlayan reseptörleri taşırlar ve insan timus lösemi antijeni ile serolojik olarak saptanabilir. T lenfoblastlar morfolojik olarak L1 ve L2 alt grubundandır (3). T hücreler CD2, CD5, CD7, sitoplazmik CD3 ve TdT taşır. Ayrıca CD1, CD3, CD4, CD8 T hücre belirleyicileridir. CD7 kök hücre belirleyicisi olduğu için bazı AML olgularında da pozitif olabilir (3,16).

Bazen ALL blastları üzerinde AML belirleyicileri de olmaktadır. Bu duruma aberan AML belirleyicisi denilir, prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Aberan değil de tüm blastların hem ALL hem AML belirleyicisi taşıdığı durumda bifenotipik lösemiden

bahsedilmektedir. Bazen de aynı olguda hem lenfoid hem miyeloid blast saptanmaktadır, karışık veya bilineal veya biklonal lösemi denilmektedir (16).

ALL'de sitogenetik incelemelerle saptanan kromozom bozuklukları sayısal ya da yapısal olabilir. Hiperdiploidi, t(12;21), MLL rearrangement en sık görülen sitogenetik anomalilerdir (9). Hiperdiploidide prognoz iyi olmakla birlikte kromozom sayısı arttıkça göreceli olarak kötüleşir. ALL'lerin %75'inde translokasyonlar saptanmaktadır, pre B ALL'lerin %25'inde görülen t(12;21) iyi prognoza sahiptir. t(8;14), t(4;11), t(9;22) ve t(1;19) da prognoz daha kötü seyreder (4,5,16).

Çocukluk çağı lösemilerinin %20'sini oluşturan AML, kız ve erkek çocuklarda aynı sıklıkta görülür. Yenidoğan dönemi ve adolesan yaşları görülme sıklığının arttığı dönemlerdir. Fanconi anemisi, Bloom Sendromu, Down Sendromu, Kostman Sendromu, Diamond Blackfan anemisi gibi kromozom bozukluğu görülen hastalıklar AML için predispozan durumlardır. Ayrıca miyelodisplastik ve miyeloproliferatif sendromlarda, radyoterapiyle birlikte özellikle nitrojen mustard, siklofosamid, ifosfamid, klorambusil, melfalan, etoposid gibi kemoterapotiklerle tedavi edilmişlerde sekonder AML görülebilmektedir (4).

AML miyeloid prekürsörlerin maturasyonlu ve maturasyonsuz proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Miyeloblastlar miyeloid diziyeye ait antijenlerin bir veya bir kaçını birden eksprese etmektedirler (18). 1976 yılında ilk kez ortaya konan FAB sınıflama sisteminin 1985'te yeniden gözden geçirilmesiyle AML'ler M0'dan M7'ye kadar 8 gruba ayrılmıştır. FAB sınıflaması morfolojik ve sitokimyasal özelliklere göre oluşturulmuş olup, blastik hücre miktarının kemik iliğindeki noneritroid hücrelerin % 30'un üzerinde olması kriterini ortaya koymuştur (20). DSÖ tarafından 2001 yılında yapılan sınıflamada, blastik hücre oranı %30 düzeyinden %20 düzeyine çekilmiştir (21) (tablo 2.1).

FAB sınıflamasına göre AML alt grupları şunlardır:

**FAB M0:** Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi;

**FAB M1:** Minimal farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

**FAB M2:** Farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

**FAB M3:** Akut promiyelositik lösemi(APL);

hipergranüler tip

M3v: APL'nin mikrogranüler varyantı, hiperlökositöz ve ciddi kuaguloati ile birlikte, prognoz kötüdür.

**FAB M4:** Akut miyelomonositik lösemi;

M4eo:Eozinofili ile birlikte akut miyelomonositik lösemi

**FAB M5:** Akut monoblastik Lösemi;

M5a:(Farklılaşmamış) Pür monoblastik Lösemi (Monoblast %80'nin üzerinde)

M5b:(Farklılaşmış) Monoblastik kısım %80'nin altında, promonosit ve monosit daha fazla oranda görülür.

**FAB M6:** Eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)

**FAB M7:** Akut megakaryoblastik lösemi;

Miyelofibroza birlikte, sıklıkla trizomi 21'li çocuklarda görülür.



**Tablo 2.1: DSÖ'nün AML sınıflaması**

<p><u>Rekürren genetik anomaliler taşıyan AML</u></p> <p>1- AML (t(8;21)(q22;q22),(AML1/ETO)</p> <p>2- Anormal Kİ eozinofilisi ile AML (inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBF-<math>\alpha</math>/MYH11)</p> <p>3- Akut promyelositik lösemi (t(15;17)(q22;q12), (PML;RAR <math>\alpha</math>) ve varyantları</p> <p>4- Akut myeloid lösemi 11q23 (MLL) anomalisi ile beraber</p> <p><u>Multiseri displazisi ile AML</u></p> <p>1- MDS veya MDS/MPD sonrası AML</p> <p>2- Öncesinde MDS olmaksızın 2 veya daha fazla myeloid seride &gt;%50 displazi</p> <p><u>AML ve MDS, tedavi ilişkili</u></p> <p>1- Alkilleyici ajan/radyasyon ilişkili form</p> <p>2- Topoizomeraz II inhibitörleri ilişkili form</p> <p>3- Diğerleri</p> <p><u>AML diğerleri</u></p> <p>1- AML, minimal diferansiye</p> <p>2- AML, matürasyonsuz</p> <p>3- AML matürasyon var</p> <p>4- Akut myelomonositik lösemi</p> <p>5- Akut monoblastik/akut monositik lösemi</p> <p>6- Akut eritroblastik lösemi</p> <p>7- Akut megakaryoblastik lösemi</p> <p>8- Akut myelofibroz ile beraber panmyelosis</p> <p>9- Myeloid sarkom</p>
--

Çocukluk dönemi ALL'sinde olduğu gibi AML vakalarında da immun fenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (4) (tablo 2.2).

**Tablo 2.2 : AML’de immunolojik yüzey işaretleyicileri ile FAB alt gruplarının ilişkisi (4)**

FAB grubu	HLADR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	Gikoforin	CD41	CD42	CD61
M1/M2	+				+	+	+				
M3		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+	+	+	+
M7	+		+			+	+				
M0			+			+	+				

### 2.1.3 Klinik Bulgular

ALL’nin ortaya çıkışı oldukça sinsi veya aksine ani olabilir. Nadiren hiçbir belirti vermeyen çocukta hastalık rutin kan incelemesinde saptanabileceği gibi, hasta ağır kanama diyatezi, enfeksiyon ya da solunum güçlüğü ile başvurabilir. Vakaların büyük çoğunluğunda halsizlik, kolay yorulma, iştahsızlık, ateş ve enfeksiyon belirtileri, uzun kemik ve eklem ağrıları mevcuttur. ALL’de kanamalar, iştahsızlık, karın ağrısı ve MSS belirtileri de olabilir (4). AML ise genellikle ani başlar ve semptomlar birkaç gün ile birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Hastalar kemik iliği yetersizliği semptomları olan (anemi, nötropeni, trombositopeniye bağlı) halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, kanama vb. şikayetler, lösemik hücrelerin organ infiltrasyonu semptomları ya da ikisinin birlikteliği ile başvururlar. En çok infiltrasyon gelişen yerler dalak, karaciğer, diş etleridir ve en sık monoblastik alt tipte görülür. Diş eti hipertrofisi ve kanamaları ile egzozalmi ve proptoz AML’yi destekleyen bulgular olabilir. Splenomegaliye bağlı sol üst kadranda rahatsızlık hissi, yüksek tümör yükü olanlarda kemik ağrıları, belirgin lökositozu ( $>100.000/m^3$ ) olan hastalarda lökostaz semptomları (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı vb.) ile başvurabilir (4, 5, 22).

Fizik muayenede genellikle solukluk, hepatosplenomegali, peteşi ve ekimozlar, yaygın lenfadenopati, ateş ve diğer enfeksiyon bulguları, diş eti kanamaları, lökostaz durumlarında bilinç değişiklikleri, solunum sistemi bulguları ve özellikle AML’de cilt tutulumuna bağlı deri döküntüleri, ekstramedüller tutulumuna bağlı kloromalar saptanabilir (5, 22).

#### 2.1.4 Laboratuvar bulguları

Lösemi tanısı ilk konulduğu zaman yapılan laboratuvar incelemeleri çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositoz, trombositopeni ve periferik yaymada blastların varlığını ortaya koyar. Vakaların yaklaşık % 10'unda ise periferik kan bulguları tamamen normaldir. Bazı vakalarda lökopeni mevcuttur. Periferik kanda blast görülmeyen bu gibi vakalar “alösemik lösemi” olarak isimlendirilmiştir. Periferik kan bulguları farklılıklar göstermesine karşın ALL'de hiç değişmeyen laboratuvar bulgusu, kemik iliğinde normalin üzerinde (>% 5) blast saptanmasıdır. Çoğu kez kemik iliği hiperselülerdir, % 80-100 oranlarında lenfoblast görülmesine karşın diğer kemik iliği hücrelerine hemen hiç rastlanmamaktadır. Kemik iliğinin normaldeki heterojen görünümünün aksine monotipi gösteren tek tip hücreli bir tablo ortaya çıkmaktadır (3-5).

Akut promiyelositer lösemide pıhtılaşma testleri yaygın damar içi pıhtılaşmasını gösterir şekilde bozulmuş olabilir. Biyokimyasal incelemede çoğu hastada LDH artışı vardır. Lösemi tipinin saptanmasında blastların özel morfolojilerinin yanı sıra histokimyasal boyalardan yararlanılır (4,22).

**Ekstramedüller lösemi:** ALL, kemik iliğinden kaynaklanan bir neoplastik hastalık olmakla birlikte, kemik iliği dışı bölgeleri de tutar. Bu ekstramedüller bölgeler arasında tedavi ve prognoz açısından en önemli yeri MSS ve testis oluşturur. Bu organlar lenfoblastların sığınak bölgeleridir. MSS ve testisler dışında overler, böbrekler, sindirim sistemi ve akciğerlerde de ekstramedüller lösemi görülebilir (4).

#### 2.1.5 Ayırıcı tanı

Genellikle lösemi tanısı koymada güçlüklerle karşılaşılmaz. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar (JRA, İTP, SLE), kemik iliği yetmezliği sendromları (Megaloblastik anemi, saf eritroid aplazi, konjenital nütropeni, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom (MDS)), hemofagositik lenfohistiyositoz, diğer neoplastik hastalıklar (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, solid tümörler: Nöroblastom, rabdomiyosarkom, primitif nöroektodermal tümör, medulloblastom, miyelofibrozis) ayırıcı tanıda yer almaktadır (23).

#### 2.1.6 Prognoz

Riske göre uyarlanmış güncel tedavi yöntemleriyle çocukluk çağı akut ALL şifa oranı %80'e yaklaşmıştır (24). Hastanın ilk tanı da belirlenen bazı klinik ve laboratuvar özellikleriyle indüksiyon tedavisine verdiği erken cevap prognoz açısından büyük önem taşır. Her hastada

bu özellikler değerlendirilerek hastanın risk grubu belirlenmeli ve hastaya risk grubuna uygun tedavi uygulanmalıdır. Böylece hem hasta gereğinden az veya gereğinden fazla tedavi edilmemiş olur, hem de yüksek sağ kalım oranına ulaşılabilir (25). Lösemilerde, hasta özellikleri yanı sıra blastik hücrelerin sahip olduğu morfolojik, immunfenotipik ve genetik özelliklerin, alt gruplama ve prognoz değerlendirmesi için önemli olabileceği görüşünden yola çıkılarak yapılan çalışmalar sonucunda, bugünkü prognostik faktörler tanımlanmıştır.

Buna göre ALL' de prognozu etkileyen faktörler (26) ;

1- Yaş: BFM ( Berlin-Frankfurt-Münster çalışma grubu) çalışma sonuçları dikkate alındığında 1 yaş - 6 yaş çocuklarda tedavi sonuçlarının < 1 yaş ve > 6 yaş grubuna göre daha iyi olduğu görülmektedir. Üst sınırı 10 yaş alan protokollerde bulunmaktadır.

2- Tanı lökosit sayısı: Tanıda lökosit sayısının > 20000/mm<sup>3</sup> üzerinde olduğu olgularda tedavi sonuçlarının < 20000/mm<sup>3</sup> olanlar ile kıyaslandığında daha kötü olduğu saptanmıştır. Üst sınır ABD protokolleri için 50000/mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir.

3- İmmünfenotip: Genel olarak öncül B hücreli lösemilerde (common ALL, pre B ALL gibi ) prognoz, diğer tiplere göre çok daha iyidir. T hücrelilerde daha kötüdür. Artık olgun B hücreli lösemilerde de lenfoma tipi tedaviler ile prognoz daha iyi düzeye ulaşmıştır.

4- Kromozom sayısı ve DNA indeksi; kromozomlarda sayısal bozukluklar değerlendirildiğinde, hiperdiploidi (>50 kromozom) ve DNA indeksinin > 1,16 olması durumunda prognoz daha iyidir. Buna karşılık, hipodiploidi durumunda prognoz kötüdür.

5- Moleküler genetik; Çocukluk çağı ALL hastalarının yarısından fazlasında blastların kromozomlarında yapısal bozukluklar saptanmakta, bu daha çok translokasyonlar şeklinde kendini göstermektedir. ALL hastalarında saptanan ve prognoza etki eden translokasyonlar şu şekilde sıralanabilir;

1- t( 12;21 ) / TEL-AML1 : iyi prognoz belirteci.

2- t( 9;22 ) / t( 4;11) – t(11,19) – t(9;11) / MLL gen yeni oluşumu: kötü prognoz belirteci.

3- t( 1;19 ) / E2A-PBX1 : prognoza etkisi çok açık değil.

6- Tedaviye erken yanıt; ALL' de en önemli prognostik belirteçtir. Steroid yanıtı 8.günde periferik kan yaymasında blast sayısı ile değerlendirilirken, 15 ve 33. Günlerde yapılan kemik iliği (Kİ)' de blast oranları tedavi yanıtı açısından çok önemlidir. BFM protokollerinde 15.

günde kemik iliği blast oranının %25' in altında olması ve 33. günde kemik iliğinde blast oranının %5' in altında olması iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, aynı protokolda 8. günde periferik kan yaymasında blast sayısının  $> 1000/\text{mm}^3$  olması ve/veya 15. günde kemik iliğinde blast oranının  $\geq \%25$  olması ve/veya 33. günde kemik iliğinde blast oranının  $\geq \%5$  olması kötü prognoz belirteci olarak verilmektedir (26).

Sonuç olarak, bu veriler doğrultusunda ALL' li hastalarda BFM protokollerine göre üç risk grubu oluşturulmuştur (27) (Tablo 2.3);

A- Düşük risk grubu

B- Orta risk grubu

C- Yüksek risk grubu

**Tablo 2.3: ALL Risk Grupları**

<b>Düşük risk grubu (DRG)</b>	8. gün periferik yaymada $<1000/\text{mm}^3$ blast ve Yaş $\geq 1$ yaş veya $<6$ yaş ve Tanı lökosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ ve 15. gün kemik iliği blast oranı $<\% 25$ ve 33. gün kemik iliği blast oranı $<\% 5$ .
<b>Orta Risk Grubu (ORG)</b>	8. gün periferik yaymada blast sayısı $<1000/\text{mm}^3$ ve Yaş $<1$ yaş veya $\geq 6$ yaş ve/veya lökosit sayısı $>20000/\text{mm}^3$ ve 15. günde kemik iliği blast oranı $<\% 25$ ve 33. günde kemik iliği blast oranı $<\% 5$ Ya da 8. gün periferik yaymada $<1000/\text{mm}^3$ blast ve Yaş $\geq 1$ yaş veya $<6$ yaş ve Tanı lökosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ fakat 15. günde kemik iliği blast oranı $\geq \%25$ ve 33.günde $<\%5$

<b>Yüksek Risk Grubu (YRG)</b>	8. günde periferik yaymada blast sayısı $>1000/mm^3$ veya ORG olan hastanın 15. gün kemik iliği blast oranı $\geq\%25$ veya 33. gün kemik iliği blast oranı $> \%5$ veya Blastlarda t(9;22) veya t(4;11) pozitifliği.
--------------------------------	---

AML'de prognoza etki eden çok az faktör tespit edilmiştir. Bazılarının remisyona giriş hızı, bazılarının da remisyonda kalış süresinin prognoz üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Tanı sırasında beyaz küre sayısının  $100000/mm^3$ 'ten fazla olan, monozomi 7 gibi kromozomal anomalileri olan ve MDS sonrası gelişen AML'ler düşük remisyona hızı ile seyrederek (4,5). Auer rod ile birlikte olan M1, inv(16) ile birlikte olan M4eo, t(15:17) ile birlikte olan M3, t(8:21) ile birlikte olan M2 ve down sendromlu olgular iyi prognostik özellik göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda M4, M5 alt tipi, tanı yaşının iki yaşın altında olması, santral sinir sistemi dışında ekstrameduller lösemi varlığı, remisyona girme süresinin uzun olması, splenomegali varlığı, t(11q23) varlığı, M0 ve auer rod olmadan M1 morfolojisinin bulunmasını olumsuz prognostik özellik olarak değerlendiren kaynaklar vardır. Çoklu ilaç direncinin (MDR) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir (4, 5).

### 2.1.7 Tedavi

**Genel destek tedavisi:** Bazen tanı anında, ancak genelde tedavi sonrası yani lösemik hücreler yıkılmaya başladıktan sonra meydana gelen hiperürisemiye engellemek için hidrasyon, alkalinizasyon ve allopurinol kullanılır. Kanama komplikasyonu varsa trombosit  $20.000/mm^3$ 'ün üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Anemisi olan semptomatik hastalara ( $Hb < 8$  gr/dL) eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Beyaz küre sayısı  $100.000/mm^3$  üzerinde olan hastalar viskozite nedeni ile intrakraniyal kanama ve diğer komplikasyonlar açısından riskli hastalardır. Lökosit sayısı düzeline kadar hiperviskoziteyi tetikleyeceği için hemoglobin değeri 8 g/dL'nin üzerine çıkarılmamalıdır (5). Pnömosistis karini enfeksiyonundan korunma amacıyla trimetoprim sulfametoksazol, fungal enfeksiyonlardan korunmak için antifungal ilaçlar kullanılır. Hastalık hakkında yaş gruplarına uygun ayrıntılı bilgilendirme yapılmalı,

özellikle enfeksiyon komplikasyonundan korunma konusu başta olmak üzere hastalıkla ilgili her konuda eğitim verilmelidir. Hastalara ve ailelerine multidisipliner bir yaklaşımın parçası olarak profesyonel psikolojik destek sağlanmalıdır ( 4,28).

**Kemoterapi:** Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, SSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır (17).

Remisyon indüksiyonunda amaç hızlıca tam remisyonu (kemik iliğinde blast sayısını %5'in altına indirmek ve normal hematopoez görülmesi) sağlamaktır. Deksmetazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz bazen de ek olarak bir antrasiklinden oluşan kemoterapötikler uygulanır. Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %97-99'u remisyona girmektedir. Remisyona girmeyen hastaların relaps riski çok yüksek olduğundan, bu hastalara allojeneik kök hücre nakli birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir (29,30).

Konsolidasyon (güçlendirme) tedavisinde, tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta  $1 \times 10^{10}$  kadar lösemik hücre vardır. Modern kemoterapi protokollerinin çoğunda remisyon sağlandıktan hemen sonra yoğun kemoterapi ile erken konsolidasyon programı uygulanır. Şu anda geçerli olan protokollerin çoğunda kemoterapinin 16-20. haftalarında geç konsolidasyon kemoterapisi uygulanmaktadır.

Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame tedavisinde genellikle günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir alınan metotreksat ile devam edilir. T-ALL veya preB-ALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik seçimi güçlendirmek için vinkristin ve prednizon ekleyen gruplar da vardır (31,32).

1970'li yıllardan başlayarak yüksek doz (2400cGy) kranial ve spinal ışınlama ile SSS relapslarının önüne geçilmeye çalışılmıştır, ancak yüksek morbidite ve geç komplikasyonlar farkedilince yoğun intratekal metotreksat tedavisi standart ve orta risk ALL'de radyoterapinin yerini almıştır. Kranial ışınlama dozları da 1800 ve 1200 cGy düzeyine çekilmiştir. Şu anda genel olarak uygulanan protokollerde kranial ışınlama MSS relapsı için yüksek risk oluşturan hastalarla (ör. Yüksek lökosit sayısı ile başvuran T-ALL hastaları gibi) sınırlıdır (31,33).

Çocukluk çağı AML'sinde tedavisi başarısı 1960'lı yıllarda %10'un altındayken günümüzde CCG, BFM ve MRC grubun yapmış oldukları çalışmalarla sitozin arabinozid, 6-tioguanin ve antrasiklinlerin kemoterapide aktif kullanımı ile kür oranları %50 düzeylerine çekilmeye başlanmıştır (22,34).

MRC grubu ARA-C, daunorubisin, etoposidden oluşan indüksiyon ve yüksek doz ARA-C'nin kullanıldığı 3 veya 4 postremisyon tedavi geliştirmiştir. 1988-1995 yılları arasında uygulanan MRC AML 10 çalışmasında daunorubisin, 'ARA-C ve tioguanin' ile 'ARA-C, daunorubisin ve etoposid' randomize edilmiş 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır (33, 35, 37, 39). MRC AML10 çalışmasında otolog kök hücre transplantasyonu yapılanlarda relaps oranı %37 iken yalnızca kemoterapi alanlarda bu oran %58 bulunmuştur. 7 yıllık sağkalım KHT yapılanlarda %53 iken sadece kemoterapi alan grupta %40'tır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak 7 yıllık tüm yaşam oranına bakıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (%57- %45 ) (5, 22,35).

CCG grup 5 ilaçlı 2 siklustan oluşan yoğun indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz ARA-C ya da KHT uygulamaktadır. BFM grubu 3 ilaçlı 8 günlük indüksiyon, yüksek doz ARA-C'nin temel olduğu konsolidasyon ve pediatrik ALL protokolüne benzer idame tedavisi uygulayıp çoğunlukla kraniyal radyoterapi ve SSS profilaksisi uygulamaktadır (22,36).

Çocukluk çağında merkezimizde ve çoğu merkezde uygun donörü olmayan yüksek riskli AML vakalarına ilk remisyonda otolog KHT yapılmaktadır (22). Merkezimizin sonuçlarına bakıldığında allojenik transplantasyonun otolog kemik iliği ya da otolog periferik kök hücre nakline üstünlüğü gösterilememiştir, 5 yıllık hastalıksız sağ-kalım oranları sırasıyla %61, %50 ve %75 olarak bulunmuştur (37).

FAB M3 tipinde all-trans retinoik asit (ATRA) ve kemoterapi kombinasyonu ile hastaların yaklaşık %70-80'inde kür sağlanabilmektedir (5, 22).

## 2.2 LENFOMALAR

Lenfomalar, çocuklarda görülen tüm malin hastalıkların %10'unu oluşturur ve üçüncü sırada yer alır. Afrika ve bazı doğu Akdeniz ülkelerinde ise en sık görülen habis hastalıktır. Klasik olarak Hodgkin hastalığı (HH) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olarak iki ana gruba ayrılır (38). Lenfomaların %40'ını Hodgkin lenfoma, %60'ını non Hodgkin lenfoma oluşturur (7).

Hodgkin hastalığı, bölgesel lenf bezlerinin genellikle tek taraflı, tek merkezli, ağrısız, ilerleyici büyümesi ile ortaya çıkan ve komşuluk yoluyla diğer lenf bezlerine yayılan bir hastalıktır. 10 yaşın altında erkek/kız oranı 3:1 iken daha ileri yaşlarda 1:1'dir. İki yaşın altında çok seyrek, 9 - 12 yaşlar arasında en sık görülür. Yaşam süresince 15 - 35 ve >50 yaşlarda olmak üzere iki kez sıklığı artar (38-40).



Hodgkin dışı lenfomalar (non-Hodgkin lenfoma-NHL) lenforetiküler sistemin neoplastik hastalıklarının en sık rastlanan tipidir. <15 yaş çocuklarda Hodgkin hastalığından 1,5 kez daha sık görülür. Erkek / kız oranı 3:1'dir. En sık 5 - 7 yaşlarda görülür, <3 yaşta çok nadirdir (38, 41,42).

### 2.2.1 Etiyoloji

Lenfomalar nedeni bilinmeyen neoplastik bir süreçtir. Lupus eritematozus, romatoid artrit ve immün yetersizlik sendromlarında Hodgkin hastalığı görülme sıklığı artar (38-40).

NHL'lar çevresel faktörlerin de etkisiyle genetik değişikliklerden kaynaklandığı söylenebilir. Konjenital immün yetersizlik sendromlarında (ataksi-telenjiektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetersizlik, vb.), AIDS'li hastalarda, immünoşüpresif ilaç alanlarda daha sık görülmektedir. Coğrafi dağılımlarla NHL sıklığı arasında da önemli ilişkiler vardır. NHL, Japonya'da oldukça nadir görülürken, Burkitt lenfoması orta Afrika'daki neoplastik vakaların yarısını oluşturmaktadır. Burkitt lenfoma'lı vakaların tümör hücrelerinde Epstein-Barr virüsü (EBV)'nün etkin olduğu düşünülmektedir. Fenitoin benzeri hidantoin grubu ilaçlarla kronik tedavi görenlerde hem yalancı lenfoma denilen tablolar, hem de NHL bildirilmektedir. Kombine kemoterapiler sonrası >15 yılda ikincil tümör olarak NHL gelişme oranı %17'dir (43, 44).

### 2.2.2 Patoloji

Hodgkin hastalığı, genelde tek bir lenf bezinde veya lenf bezi grubunda başlar. Lenf sistemi yoluyla diğer bölgelere yayılır. Hastalık için özellik taşıyan en önemli histopatolojik bulgu lenfatik ve retiküloendoteliyal dokularda saptanan mültinükleer Reed-Sternberg hücrelerinin varlığıdır. Reed-Sternberg hücreleri iki spesifik antijen (CD15 ve CD30) ekspres ederler. Ayrıca lenfositler, histiyositler, granülositler (eozinofiller), plazma hücreleri ve fibroblastlar da tümoral yapıyı oluşturur. Hastalığın prognozuna da etkili histolojik sınıflamaya göre Hodgkin hastalığı 1) Klasik lenfositten zengin (%5), 2) Klasik karışık hücreli (gelişmiş ülkelerde %15-30, gelişmekte olan ülkelere %60-80) , 3) Klasik nodüler sklerozan (gelişmiş ülkelerde %60-80, gelişmekte olan ülkelere %15-30), 4)Klasik lenfositten fakir (<%1) ve son yıllarda dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında eklenen 5) Nodüler lenfositten baskın tip (%5) olarak beş grupta incelenir (38).

Son yıllarda NHL biyolojisinin anlaşılması konusunda çok önemli aşamalar gerçekleşmiştir. Histopatolojik, immünolojik ve moleküler biyolojik incelemelerle bugün çocukluk çağı lenfomaları üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (38) :

*B - hücre kaynaklı NHL:* Bu gruptaki lenfomalar, NHL'lerin % 40 - 45'ini oluşturur. Burkitt ve Burkitt dışı olarak bilinen alt tipleri vardır. Burkitt lenfoma (endemik tip) Afrika'lı siyah çocuklarda ve genç erişkinlerde Burkitt tarafından tanımlanmış özel bir alt gruptur. Çeneden kaynaklanan bu tipin aksine karın kaynaklı bir şekil (sporadik tip) de tanımlanmıştır. Histopatolojik farklılıklarına göre ayrılan bir üçüncü alt grup da Burkitt dışı lenfomalardır. B hücre kaynaklı lenfoma hücreleri B hücre fenotipli, IgM tipi yüzey immünglobülin eksprese eden, CD19, CD20, HLA DR, CD10 pozitif, TdT negatif hücrelerdir. Burkitt lenfomada t(8;14) tipiktir. (38).

*T - hücre kaynaklı NHL:* Lenfoblastik lenfomalar NHL'lerin %30 - 40'ını oluşturur ve büyük kısmı T - hücre kaynaklıdır (>%90 Hücre yapıları olarak ALL ile çok benzeşirler. Klinik farklılıklar yanında kemik iliği tutulum oranlarıyla (NHL'de blast <%25; ALL'de blast >%25) birbirinden ayrılırlar (38).

*Büyük hücreli lenfomalar:* NHL'lerin %10'unu oluştururlar. B ve T hücre kaynaklı olabilirler. Ki-1 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfomalar da bu gruptandır (38).

### **2.2.3 Klinik bulgular**

HH vakaların büyük çoğunluğunda hastalık servikal lenf bezlerinin (%70-80) tek taraflı ve ağrısız büyümesiyle başlar. Daha seyrek olarak aksiller (%25), inguinal, mediastinal ve retro peritoneal lenf bezleri ilk odağı oluşturur. Mediastinal lenfadenopati nedeni ile inatçı öksürük retroperitoneal lenf bezlerinin tutulması, nedeni bilinmeyen karın ağrıları ile ortaya çıkabilir. Sürekli subfebril ateş ya da tekrarlayan ateş, iştahsızlık, bulantı, zayıflama, terleme gibi sistemik bulgular görülebilir. Kaşıntı çocuklarda nadirdir. Ateş, terleme ve son altı ayda %10 tartı kaybı olan vakalar evre B, bu belirtileri olmayan vakalar evre A olarak değerlendirilir. Dalak tutulumu histopatolojik alt gruplara göre %15 - 85 arasında değişir. Splenomegali en sık karışık hücreli ve lenfositten fakir tiplerde görülür. Dalak %13 vakada tek tutulum bölgesidir. Kemik iliği tutulumu %5 oranındadır ve tanı kemik iliği biyopsisi ile konur, yama biçiminde bir tutulum söz konusudur. Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni şeklinde ortaya çıkabileceği gibi pansitopeni de siktir. Akciğerler, kemikler, karaciğer ve sinir sistemi de tutulabilir (38-40).

NHL'de klinik bulgular hastalığın histopatolojik alt grubu, yaygınlığı ve başlangıç bölgesi ile ilişkilidir. Hastalık hızla ve kan yoluyla yayılır. Hastaların çoğunluğunda tanı sırasında hastalık ileri evrededir ya da metastaz yapmıştır (43).

Primer tutulum bölgesi ile histopatolojik gruplar arasında yakın ilişki mevcuttur. Sporadik Burkitt lenfoma batın kaynaklıdır ve %90 vakada asit vardır. Karın şişliği, ağrı, bulantı ve kusma, bağırsaklarda tıkanma ve invajinasyona bağlı akut batın bulguları görülür. Kemik iliği tutulumu olabilir. Endemik Burkitt lenfomaların %50'si çenede kitle ile başvururlar. Özellikle <5yaş çocuklarda çene tutulumu daha sıktır. Bu tip NHL orbital, paraspinal veya abdominal kitle ile de ortaya çıkabilir. SSS tutulumu görülebilir. Tümör büyükse tümör yıkım sendromu, medulla spinalise bası gibi komplikasyonlar oluşabilir ve acil girişim gerektirir (38, 43, 44).

Lenfoblastik lenfomalar sıklıkla mediastinal kitle, plevral efüzyon, akut solunum yetersizliği veya vena cava superior sendromu ile başvurabilirler. Hepatosplenomegali sıklıkla tabloya eşlik eder. Kemik, deri, testis tutulumu görülebilmektedir. SSS tutulumu tanıda nadirdir. Kemik iliği tutulabilir ve ALL ile ayırıcı tanı gerekir. ALL'ye dönüşüm de olabilmektedir (38).

Büyük hücreli lenfomalı vakalar lenfoblastik lenfoma gibi mediastinal tutulum veya Burkitt lenfoma gibi batında kitle ile başvurabilirler. Ekstranodal hastalık bölgeleri deri, kemik, akciğerler, yumuşak doku olabilir. Kemik iliği ve SSS tutulumu nadirdir (38).

#### **2.2.4 Tanı**

Nedeni açıklanamayan lenfadenopatisi olan her hastada Hodgkin hastalığı da ayırıcı tanıya girmelidir. Kesin tanı en iri lenf bezinden alınan biyopsi materyalinde tipik histolojik yapıları ve özellikle Reed - Sternberg hücrelerini görerek konabilir. Yukarıda belirtilen beş tip histopatolojik gruptan ülkemizde en sık karışık hücreli tipe rastlanır. Bunu nodüler sklerozan, lenfositten zengin ve lenfositten fakir tipler izler (38).

Hodgkin hastalığında anemi görülebilir. Anemi normokrom, normositer, daha az oranda da hipokrom, mikrositer olabilir. Nötrofil, eozinofil, lenfopeni de görülebilir, pansitopeni daha nadirdir. Otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni de saptanabilir.

Tanı ve evrelemede, fizik muayene yanında tam kan sayımı ve gereğinde kemik iliği biyopsisi, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızı,

alkalen fosfataz, fibrinojen, ferritin, LDH, HIV ve EBV taramaları, serum bakır düzeyleri ölçümlerinden ve görüntüleme yöntemlerinden de yararlanır. Torasik tutulum için akciğer grafisi ilk yapılacak incelemedir, torasik tomografi veya manyetik rezonans incelemesi de gerekebilir. Batın taramasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans incelemesi yapılmalıdır, NHL'lar çocukta çok hızlı bir seyir gösterir; Tanı biyopsi materyalinin incelenmesi ile konulur. SSS ve paraspinal tutulumda manyetik rezonans incelemesi, kemik sintigrafisi ve doku biyopsisi yapılması gereklidir (38,40,44).

HH'da kesin tanı konulan hastalarda prognozu belirlemek ve tedavi protokolünü düzenlemek amacıyla anatomik - klinik evreleme yapılmalıdır (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4: Hodgkin hastalığında anatomik - klinik evreleme\*(Modifiye Ann Arbor Sınıflaması) (40)**

Evre I	:Bir lenf bezi bölgesinde (I) veya tek ekstralenfatik organda veya bölgede (IE) hastalık bulunması
Evre II	:Diyafragmanın aynı tarafında olmak üzere, iki veya daha fazla lenf bezi bölgesinin (II) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin ve bir veya daha fazla lenf bezi bölgesinin (IIE) tutulması
Evre III	: Diyafragmanın her iki tarafında olmak üzere, lenf bezi bölgelerinin tutulması; dalak tutulumu (IIIS), ekstralenfatik organ tutulumu (IIIE) veya her ikisi beraber (IIISE) eşlik edebilir
Evre IV	: Bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya dokunun, lenf bezi tutulumu ile beraber olması Karaciğer, timus, Peyer plakları, kemik iliği sık tutulan organlardır.

\*Her grup kendi içinde sistemik bulgu, son 6 ayda açıklanamayan > % 10 tartı kaybı ve 38°C'yi geçen, tekrarlayan ateş, gece terlemesi varsa A, yoksa B grubu olarak belirlenir.

NHL'de en sık kullanılan evreleme St. Jude sistemidir. Buna göre Evre I lokalize hastalık, Evre II bölgesel yayılma (ancak tümör mediastinal ise Evre III olarak kabul edilir), Evre III diyafragmanın alt ve üstüne, sağ ve sol yarıya yayılmış ya da karın içinde yaygınlaşmış tümör, Evre IV MSS ve/veya kemik iliğine yayılma olarak tanımlanır (38, 43,44).

### 2.2.5 Tedavi

Hodgkin hastalığında kemoterapi, radyoterapi veya kombine uygulamalarla bugün çok yüksek oranlarda şifa söz konusudur. Ancak %10 vakada primer direnç olabilmekte ve remisyon sağlanması mümkün olmayabilmektedir. Tedavide amaç şifaya ulaşırken tedavi toksisitesini en aza indirmektir. Büyüme süreci devam eden (<14 yaş) çocuklarda kombine kemoterapi ve dar alan radyoterapi, yan etkileri de en aza indiren etkin bir tedavi modelidir. Erken evrelerde 3500 - 4400 cGy radyoterapi de tek başına etkin olabilmektedir. Ancak %15 vaka nüks edebilmektedir. Genelde kombine kemoterapi protokolü olarak, kullanılan ilaçların ilk harfleri ile gösterilen, MOPP ( nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon), COPP (siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon), ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), OPPA (vinkristin, prokarbazin, prednizon, adriamisin) kombinasyonları en sık tercih edilenlerdir. Bu kombinasyonlar hastalığın evresine göre birkaç kez tekrarlanabilmekte, birbirleriyle kombine edilebilmekte veya radyoterapi tedaviye eklenebilmektedir (38, 40).

Primer dirençli, çok sayıda relaps yapan veya yanıtız relapslı hastalarda otolog kök hücre transplantasyonu veya periferik kök hücre transplantasyonu koruması eşliğinde megaterapi (çok yüksek dozlar kullanılması) denenebilmektedir (38).

NHL'de erken uygulanan yoğun kemoterapi ile prognozda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Tedavide, radyoterapi genellikle uygulanmamakta; erken ve geç yan etkileri artırabilmektedir, sağkalım süresine katkısının olmadığı bildirilmektedir. Yalnızca vena cava superior ve üreter basıları olduğunda, SSS tutulumu ve lokalize kalıntı tümörlerde etkinliği tartışılmaktadır. Akut batın tablosu ile başvuran vakalarda gerekebilmektedir (38).

Tümör yükünün fazla olduğu vakalarda tümör lizis sendromuna bağlı ürik asit nefropatisi ve akut böbrek yetersizliğine yol açabilmektedir. Kemoterapi başlamadan ürik asit düşürücü tedavilerin başlanması önerilmektedir. Kemoterapi protokolü olarak lenfoblastik lenfomada ALL benzeri çok ilaçlı, kombine ve uzun idameli tedaviler önerilmektedir (42,44).

### 2.2.6 Prognoz

Hodgkin hastalığında, hastalığın tanı anındaki evresi, sistemik bulguların varlığı, histopatolojik özellik, hastanın yaşı, akut faz reaktanları prognozun belirlenmesinde etkindir (40). Günümüzde uygulanan tanı ve tedavi protokolleriyle %90 vakada tam remisyon sağlanmaktadır. Evre I / II'de vakaların yaklaşık tümünde, Evre III'te %75 - 90'ında, Evre IV'te %60 - 85'inde şifa sağlanabilmektedir (38).

NHL'da > 5 yıllık sağkalım oranları %60-80 olarak bildirilmektedir. Ancak ileri evrede tanı konulmuş hastalarda çok daha düşüktür. B hücreli lenfoma için daha kısa süreli (2-6 ay), yoğun sikluslar şeklinde ve çok ilaçlı agresif tedaviler önerilmektedir. Bu tür protokoller ile ileri evrelerde bile %80 - 90 oranlarında >5 yıllık sağkalım bildirilmektedir. Yanıtsız, nükslü vakalarda olog kök hücre transplantasyonu (OKHT) veya olog periferik kök hücre nakli destekli megaterapiler düşünülebilmektedir (38,44).

## 2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLERİ

Neoplastik hastalıklar çocuklardaki ölüm sebepleri arasında travmadan sonra ikinci sırayı almaktadır. Çocukluk yaş grubundaki neoplastik hastalıkların sıklığı 11/100000 olup bunların 2/3'ünü solid tümörler oluşturur. En sık görülen tümörler lösemi (%27,5), SSS tümörleri (%20,7), lenfoma (%11,3), nöroblastoma (%7,3) ve Wilms tümörü (%6,1) dir. Daha az görülenler ise (%16-30) rabdomyosarkoma, karaciger tümörleri, Ewing sarkomu, teratoma ve gonadal tümörlerdir (1).

### 2.3.1 Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri

Onbeş yaş altında görülen habis hastalıkların % 20'sini oluşturan SSS tümörleri, lösemilerden sonra ikinci sıklıkta ortaya çıkmakta ve % 45 mortalite oranı ile çocukluk çağı habis hastalıklarına bağlı ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (45).

Başta fakomotozlar olmak üzere bazı kalıtsal ve ailevi sendromlar MSS tümörleri için risk oluşturmaktadır. Von Recklinghausen (nörofibromatosis Tip 1), tüberoz skleroz, von Hippel Lindau sendromu, Li-Fraumeni sendromu, nevoid bazal hücreli karsinom, Turcot sendromu, ataksi-telanjektazi, kalıtsal retinoblastom, böbreğin malin rabdoid tümörü, Wiskott-Aldrich sendromu, edinsel immün yetersizliklerde normal popülasyona göre beyin tümörleri görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Çocukluk çağı beyin ve omurilik tümörleri için risk oluşturan diğer nedenler arasında iyonize edici radyasyon, elektromanyetik kirlenme,

nitrozamin, nitrozüre, hidrazin, tirazin ve polisiklik hidrokarbonlar gibi kimyasal karsinojenler sayılabilir (45, 46).

Nörolojik bulgular, hastanın yaşı ve tümörün yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Bulgular, tümörün doğrudan doğruya beyin dokusunu infiltrasyonu ya da normal SSS yapılarına basısı sonucu gelişebileceği gibi, dolaylı olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) akışını engelleyerek ve kafaiçi basıncını artırarak da ortaya çıkabilmektedir. Bu özelliklere göre de nörolojik ve/veya nörohormonal bulgular ve kafaiçi basınç artış semptomları ortaya çıkabilmektedir (45,46).

En sık olarak serebellar vermisten kaynaklanan ve arka çukur tümörlerinin % 40'ını, tüm MSS tümörlerinin % 10-20'sini oluşturan medülloblastom, genellikle ilk 10 yaşta (doruks 5 yaş) ortaya çıkmaktadır. Erkek çocuklarda kızlara göre iki kez daha sıktır (45).

Medulloblastom MSS'nin küçük hücreli embriyonal nöroepitelial tümörlerindendir. En sık subaraknoid yayılma yapan tümördür (45).

Serebral medülloblastom veya serebral/santral nöroblastom olarak da bilinen primer nöroektodermal tümörler (PNET) çocukluk çağı MSS tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık ilk 5 yaşta görülmektedir.(45).

Ependimomlar, ventriküler sistemi döşeyen ependimal hücrelerden kaynaklanan ve büyük bir bölümü arka çukurda yerleşen tümörlerdir. Daha az bir kısmı ise spinal aksın santral kanalından kaynaklanmaktadır. Ependimomlar primer MSS tümörlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır (45,46).

Yavaş klinik gidiş gösteren düşük gradlı glial tümörler heterojen bir grup hastalıktır. Başta astrositom olmak üzere, oligodendrogliyom, astro-oligodendrogliyom veya karışık nöroglial tümörler (gangliogliyoma) bu grupta yer almaktadır. Supratentorial gliomlar çocukluk çağı MSS tümörlerinin % 35'ini oluşturmaktadır (45,46).

Malin veya anaplastik astrositomlar ve glioblastoma multiforme (grad III-IV astrositik tümörler) çocukluk çağı MSS tümörlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturmakta ve 2/3'ü serebral hemisferlerde yerleşmektedir (45,46).

Bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesi ile MSS tümörlerinin % 95'inde tanı konulabilmektedir. Son yıllarda MRI, özellikle infiltratif davranış gösteren düşük gradlı tümörleri daha iyi göstermesi ve radyasyon tehlikesi taşıması nedeni ile BT'ye tercih

edilmektedir. Kesin tanı açık veya stereotaktik biyopsi ile alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konmaktadır (45).

MSS tümörlerinde başlıca tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Tümörün histopatolojisine, hastanın yaşına ve cerrahi rezektabilite durumuna göre birçok vakada radyoterapi de etkin bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kemoterapinin kullanımı ise oldukça sınırlıdır (45,46).

### **2.3.2 Wilms Tümörü (nefroblastom)**

Primer habis böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını Wilms tümörü oluşturmaktadır. Onbeş yaşından küçük çocuklarda yıllık insidans 7/1.000.000'dir (47). Tanı sırasındaki ortalama yaş 3 yaştır; erkek ve kız çocuklarda hemen eşit sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Wilms tümörünün önemli bir özelliği vakaların %12-15'inde doğumsal anomalilerin varlığı ve doğumsal anomalilerin bazı spesifik sendromlarla birlikte olmasıdır. En sık görülen anomaliler kriptorşidizm, hipospadias, atnalı böbrek gibi genitouriner sistem anomalileri (% 4.4), hemihipertrofi (% 2.9) ve sporadik konjenital aniridi (% 1.1) dir (47, 48).

Wilms tümörleri histolojik inceleme ile görece iyi (favorabl histoloji-FH) ve iyi olmayan histolojik (anaplastik) tip olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılmaktadır. Vakaların % 87'si FH gruba girer. Vakaların %5'inde ilk tanı sırasında Wilms tümörü her iki böbrekte birden bulmaktadır (48).

Wilms tümöründe en sık rastlanılan klinik belirti anne ya da doktor tarafından tesadüfen saptanan abdominal kitledir. Bazı hastalarda abdominal ağrı, kusma veya ateş olabilir. Karaciğer büyümüş ve nodüllü olarak ele gelebilir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilmektedir. Vakaların yaklaşık %30-60'ında hipertansiyon saptanmaktadır (47,48).

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Direkt batın grafisi ile tümörün büyüklüğü yaklaşık olarak belirlenebilir, ancak günümüzde direkt karın grafisi ile intravenöz piyelografinin yerini büyük ölçüde batın ultrasonografisi ve BT almıştır (48).

Tedavide genel ilke diğer böbreği iyi değerlendirdikten sonra tümörle birlikte böbreğin çıkarılmasıdır, Tümör yayılımına göre beş evre üzerinden değerlendirilip sonra evreye göre kemoterapi ± radyoterapi uygulanmaktadır (48).



### 2.3.3 Nöroblastom

Adrenal medulla, sempatik ganglionlar ve diğer sempatik nöronları oluşturan ilkel nöral krest hücrelerinden köken almaktadır. Sütçocukluğunda en sık görülen malin tümördür. Ortalama tanı yaşı 22 aydır. Olguların %36 sı <1 yaş, %55 i <2 yaş, %79 u <4 yaşta tanı almaktadır. Tümör belirleyicilerinden idrar katekolamin metabolitleri (VMA, HVA) tanıda önemlidir. Nöron spesifik enolaz (NSE), ferritin, LDH yüksekliği saptanabilmektedir.

Kesin tanı histopatolojik ve immunhistokimyasal inceleme ile konmaktadır. Kİ aspirasyonunda nöroblastom hücre kümeleri ve rozet formasyonu görülmesi ve idrarda katekolamin metabolitlerinin yükselmesi (VMA) ile de tanı konabilmektedir (49).

Tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, differansiye edici ajanlar (cis-retinoik asid), yüksek-doz kemoterapi + otolog KHT kullanılmaktadır. İleri evrelerde prognoz kötüdür (49).

### 2.3.4 Rabdomyosarkom

Çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Çizgili kas öncül hücrelerinden gelişmektedir. Çocukluk çağı malinitelerinin %5-8'ini oluşturmaktadır. 2-6 yaş ve %15-19 arasında iki pik yapmaktadır. Özel bir tümör işaretleyicisi yoktur. Kesin tanı doku örneği ile konmaktadır (49). Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi protokoller dahilinde ve evreye göre uygulanır (49).

### 2.3.5 Germ Hücreli Tümörler (GHT)

Yolk sak endoderminden gonadları oluşturmak üzere göç eden ilkel germ hücrelerinin, göç yolu üzerinde oluşturdukları hastalık grubudur. Çocukluk çağı kanserlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. Teratomlar yenidoğanda en sık görülen tümördür (49).

İlk 5 yaşta teratomlar sıktır. Teratomlar, endoderm, mezoderm, ve ektoderm elemanlarından en az birini içermektedir. Genellikle kapsüllü ve kistik yapıdadırlar. Matür teratomda kemik, kıkırdak, diş, saç, beyin, hematopoetik ve intestinal yapılar bulunabilmektedir. Germ hücreli diğer tümörler (immatür teratom, germinom, endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom) da görülebilmektedir. Bu olgularda alfafetoprotein (AFP) ve beta human korionik gonadotropin ( $\beta$ -HCG) tümör işaretleyicileri olarak kullanılmaktadır. Kesin tanı histopatoloji ile konmaktadır (49). Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi protokoller dahilinde ve evreye göre uygulanır (49).

## 2.4 KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Kök hücre transplantasyonu (KHT) günümüzde onkolojide ve onkoloji dışı pek çok hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Onkolojide, özellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı vakalarda KHT yaşam kurtarıcı olabilmektedir (50).

KHT uygulaması üç ayrı şekilde yapılmaktadır: (50)

**Allojeneik KHT/Periferik kök hücre transplantasyonu:** Hastaya doku grubu uygun başka bir kişiden yapılan kök hücre transplantasyonlarıdır. En ideal şekli kardeşten yapılan uygulamadır. Bunun dışında nakil, doku grubu tam uygun olmayan aile içi veya doku grubu tam uygun aile dışı vericiden de yapılabilmektedir.

**Otolog KHT/Periferik kök hücre transplantasyonu :**Hastanın kemik iliği veya perifer kanından toplanan kök hücrelerini yabancı (tümör hücresi, lösemik blastlar, vb) hücrelerden temizleyerek veya yalnızca ana kök hücreleri (CD34 +) ayıklayarak hastanın kendi hücrelerini kendine nakli yöntemidir. Bazı lösemilerde ve yüksek doz kemoterapi uygulaması yapılan solid tümörlerde gelişen aplazide yaşam kurtarıcı olarak kullanılmaktadır.

**Sinjeneik KHT:**Hastanın eğer tek yumurta ikizi bir kardeşi varsa, onun kemik iliği veya periferik kök hücresi allojeneik nakil amaçlı kullanılabilir.

Bunların dışında, son yıllarda göbek kordonu kanı hücresi ve karaciğer kaynaklı fetal hücreler de nakilde kullanılmıştır.

### 2.4.1 Çocuklarda KHT Endikasyonları :

**1-Akut lenfoblastik lösemi:** İlk kemoterapiye yanıt veren ve remisyonunda olan ALL’li çocuklarda KHT endikasyonu, yalnızca riskli ALL hastaları ile sınırlıdır. Çalışma gruplarının çoğu bu hastaları tahmini olaysız sağkalım durumu (*Event free survival-EFS*) %50’nin altında olanlar olarak tanımlamaktadır. KHT’nın yaralı olabileceğini düşündüren risk faktörleri, bilinen moleküler işaretleyiciler, kromozom anomalileri ve ilk kemoterapiye direnç gibi biyolojik faktörlerdir. Erken kemik iliği relapsı olan ALL’li hastaların prognozu standart kemoterapi ile tedavi edilenlerde kötü seyretmektedir. Bu hastaların %90’ında 2. kez total remisyon sağlansa da, çoğu daha sonra progresif hastalığa dönüşmektedir. Bu hastalarda hem uyumlu kardeş vericiden hem de akraba dışı vericiden yapılacak KHT kesin olarak endikedir.

Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) için endikasyon, geç kemik iliği relapsı olan veya ekstramedüller relapsı olan küçük bir hasta grubuyla sınırlıdır (50).

**2-Akut nonlenfositik lösemi:** Yüksek riskli olarak tanımlanan çocuklarda HLA-uygun kardeşten allojeneik KHT kesin bir endikasyondur. Yapılan çalışmaların çoğunda allojeneik KHT kemoterapiden daha etkin bulunmuştur. OKHT'nin yüksek riskli ve uygun kardeş vericisi olmayan hastalarda ilk total remisyonda konsolidasyon tedavisi olarak kullanılması geçerli bir alternetiftir. Sütçocuğu AML'sinde ve FAB M0,M6 veya M7 AML'li çocuklarda kemoterapi veya otolog KHT ile şifa olasılığı düşüktür, bu nedenle akraba dışı KHT için endikasyon vardır (50).

**3-Kronik miyelositer lösemi:** Bu tip lösemide de KHT önde gelen bir tedavi şeklidir. Kronik evrenin başlangıcında uygulanan KHT ile % 80 oranlarına varan uzun süreli sağ kalım bildirilmektedir (50).

**4- Lenfomalar:** Kemoterapiye ve yineleyen Hodgkin dışı lenfoma vakalarında KHT ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. Çok kötü prognozlu B hücre kaynaklı Burkitt lenfoma vakalarında otolog KHT ile % 40'a varan 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı bildirilmiştir. Hodgkin hastalığında da erken relapsta ve dirençli vakalarda otolog KHT ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (50).

**5-Solid Tümörler:** Evre IV Nöroblastom, rabdomiyopsarkom, Ewing sarkomu ve beyin tümörlü vakalarda otolog KHT ile kemoterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar bildirilmektedir (50).

**6-Histiositozlar:** Langerhans hücreli histiositozda iyi sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle birden fazla organ tutulması olan vakalarda KHT düşünülmesi önerilmektedir (50).

**7-Aplastik anemi:** Ağır aplastik anemi vakalarında ideal tedavi, doku grubu tam uygun olan aile içi bir bireyden alınan kemik iliği ile allojenik KHT tedavisidir. Aile dışı ya da doku tipi tam uygun olmayan aile içi vericilerden yapılan KHT'lerle oluşacak reaksiyonlar immünsüpresif tedavi ile önlenabilir, ancak bu vakalarda sekonder neoplaziler görülebilmektedir (50).

**8-İmmün yetersizlik:** Özellikle ağır kombine immün yetersizlik vakalarında KHT seçilebilecek tedavidir. Bunun dışında Wiscott-Aldrich sendromu, DiGeorge sendromu, Chediak-Higashi sendromu gibi birçok immün yetersizlik tablolarında doku tipi tam uyan kardeş

vericilerden yapılan KHT ile iyi sonuçlar bildirilmiştir. Başka tedavilere yanıtız vakalarda önerilmektedir (50).

**9-Talasemi:** Doku tipi tam uygun aile içi bir verici bulunabiliyorsa hastalığın erken döneminde KHT uygulaması önerilmektedir. Bu tedavi ile talasemi majör vakalarında % 70-80 oranında tam şifa elde edilmektedir (50).

**10-Orak hücreli anemi:** Vazo-oklüzif ataklar, MSS infarktları olan hastalarda doku tipi uygun aile içi verici bulunabiliyorsa KHT önerilmektedir (50).

**11-Depo hastalıkları:** Adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, globoid lökodistrofi, Hurler sendromu gibi bazı depo hastalıklarında KHT ile iyi sonuçlar bildirilmiş, buna karşın Sanfilippo ve Hunter sendromlarında bu tedavi prognozu etkilememiştir. Bu tür hastalıklarda tanının erken konması ve transplantasyonun doku hasarı ve özellikle nörolojik sekeller oluşmadan erken dönemde yapılması önemlidir (50).

#### 2.4.2 Kök hücre transplantasyonunun komplikasyonları

KİT uygulanan çocukların % 10-15'inde uygulamayı izleyen 20-40 gün içinde böbrek yetersizliği, havayollarında tıkanıklık, solunum güçlüğü, su-elektrolit metabolizması bozuklukları gibi yoğun bakım tedavisi gerektiren komplikasyonlar bildirilmektedir.

Graft versus host hastalığı, allojeneik KHT 'de vericinin sitotoksik T-lenfositlerinin alıcının hedef organ/ dokularına immunolojik saldırısıdır. Transfer olan lenfositlerin yabancı dokulara cevap verebilmesi için 4-7 gün proliferasyonu gerekir, bundan dolayı GvHH ancak KHT'in 7-10. Gününden sonra gelişebilir, sıklıkla 3. haftadan sonra başlar. İlk 100 günde görülürse "akut" GvHH, >100 günde görüldüğünde "kronik" GvHH adını alır (51).

Akut GvHH'da neden grafttaki alloreaktif, verici kaynaklı T hücrelerin alıcıdaki hedef organlardaki uygun olmayan antijenlere saldırısıdır (51). Akut graft versus host reaksiyonu, veno-oklüzif hastalık (VOH), özellikle fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ve trombositoz da KİT komplikasyonu olarak gelişebilmektedir. GVH reaksiyonu kolestaz, eritematöz makülopapüler bir döküntü ve ishal belirtileriyle orta çıkmaktadır. Trombositopeni şiddetli burun kanamalarına neden olabilmektedir (50).

Kronik GvHH, çocuklarda allojeneik KHT'de ~%25 civarındadır. Otoimmün bir hastalıktır, hedef doku mezenkimal hücrelerdir. Kronik GvHH'ı, immun regülasyonun bozulmasıyla ortaya çıkar ve otoantikör yapımı, kollajen birikimi ve fibroziste artış,

otoimmün hastalıklardakine benzer bir klinik tablo ile karakterizedir (51). Cilt en çok etkilenen (%80) organdır. Karaciğer (%75), ağız (%70), gözler (%50), daha az oranda özofagus (%6), ince barsak (%16), akciğer (%11), kas ve tendonlar (%11) ve vajina da etkilenebilir.

GvHH dışında, büyüme bozuklukları, multipl endokrin sorunlar, puberte gecikmesi, gonadal yetersizlik, ikincil tümörler, infertilite, katarakt, renal sorunlar, akciğer hastalığı (restriktif/obstriktif), kardiyomyopati, hepatik sorunlar, aseptik kemik nekrozu, kas sorunları, psikososyal sorunlar, dental agenezi, geç dönemde karşılaşılabilen sorunlardır (50).

## **2.5 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE İMMUN SİSTEM VE AŞILAMA**

Çocukluk çağı malinitelerinde sağkalım artmakta olmasına rağmen hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi veya her ikisi birden bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olmaktadır (9, 10). Malin hastalığın kendisi ve uygulanan kemoterapi B lenfositleri, T lenfositlerini (CD4+ ve CD8+), NK ve plazma hücrelerini etkileyerek immunsupresyona neden olmaktadır (52). Kanserle ilişkili immün bozukluklar çok çeşitli ve değişkendir. Kantitatif olarak, lenfosit sayısında, gecikmiş hipersensitivitede, mitojen yanıtında, immunglobulin sentezinde, monosit oksidatif yanıtında ve sitokin sentezinde azalmalar, monosit supresor aktivitede artışlar; kalitatif olarak, kemotaksi, fagositoz ve bakterisidal aktivite defektleri immün yanıtta bozulmaya neden olmaktadır (53).

Hastalığın kendisine ve sitotoksik kemoterapi veya radyoterapiye sekonder olarak gelişen granülositopeni, nötrofil fonksiyonlarında bozukluklar, nötrofillerde azalmış kemotaksis, bakterisidal aktivite ve süperoksit yapımı, immunglobulinlerdeki yetersizlik, fagositik aktivite ve opsonizasyonda görev alan dalağın lösemik hücrelerle infiltre olması enfeksiyonları kolaylaştırmakta ve bu hastalarda enfeksiyonlar tedavi sırasında ve idame fazında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. (10, 11, 54, 55). Deri ve mukoza gibi fiziksel bariyerlerin de tedavi, invazif girişimler vb. nedenlerle ile bozulması, immün sistemi baskılı olan bu hastalarda enfeksiyonlara bağlı mortalitenin artışına katkıda bulunmaktadır (54).

Kanser hastalarında immunsupresyonun en önemli nedeni sitotoksik antineoplastik tedavidir (12, 56). Siklofosamid, pürin nükleozid analogları ve kortikosteroidler gibi ajanları

içeren tedavi rejimleri immunsupresiftir (12). Pürin analogları CD4(+) T lenfositlerinin tüketimini arttırırken (57), glukokortikoidler lenfositlerin parçalanmasına sebep olabilmektedir (58). Glukokortikoidler, 6-merkaptopürin, metotreksat ve antrasiklin gibi antineoplastik ajanlar makrofaj fonksiyonlarını bozarak, fagositik ve bakterisidal aktiviteyi belirgin azaltmaktadır (59). Ayrıca kemoterapi alan hastalarda hücrel immunitede görülen bozukluk, glukokortikoidlerle tedavi ile daha da belirginleşmektedir (60).

Hodgkin hastalığı özellikle kapsüllü organizmalarla fatal infeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Hodgkin hastalığında periferik T-lenfosit sayıları ve fitohemaglutinine yanıtla değerlendirilen hücrel immünitinin bozulduğu iyi bilinmektedir. Total nodal ışınlama da bu yönde etki yapmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla uygulanan splenektomi hümorale immüniteyi de bozmakta, serum IgM ve IgA düzeyleri ve spesifik opsoninler azalmaktadır. Dalak lojuna 4000 rad ışın uygulanması ve kemoterapi de benzer etki yapmaktadır. Aşılama ve penisillin profilaksisi ile bu hastalıkta sepsis riski büyük oranda azaltılmıştır (61).

Bazı kanserlerin tedavisi radyoterapi gerektirmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanacak çocuklara da yüksek doz kemoterapi ve bazen birlikte total vücut ışınlaması uygulanmaktadır (12). Yoğun tedavi boyunca lösemik hücreler ortadan kaybolurken normal lenfoid ve miyeloid hücre sayısı da azalmaktadır (13). T ve B lenfositlerin yenilenmesi farklı zamanlarda olduğundan, bu lenfosit alt gruplarında dengesizliğe neden olmaktadır (62). Lenfosit sayısının azalması nedeni ile tedavi tamamlandığında serum total immunglobulin miktarı düşmektedir. Özellikle IgM, IgG ve IgG2 etkilenmektedir (63,64). Tedavi sonrası nötrofiller ve NK hücreleri ilk 1 ayda normal seviyelerine ulaşırken, B ve T lenfositlerin normale dönmesi daha uzun zaman almaktadır. B lenfositler normal seviyelere 6. ay, T lenfositler ise 9-12. ay civarında ulaşmaktadır. İmmunglobulin seviyelerinin normale dönmesi genellikle 1 yıl almaktadır (9- 11, 65 ).

Tedavinin başarı ile tamamlanmasından sonra da kanserli hastalarda, bağışıklık sistemindeki baskılanmanın bir süre daha devam etmektedir ( 10, 66). Bu süre immunsupresif tedavinin yoğunluğu ve cinsi, uygulanan radyoterapi, altta yatan hastalık ve diğer faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Alanko ve arkadaşları kemoterapi bitiminden sonraki 1 yıl süresince, lökosit sayıları, lenfosit alt grupları ve serum immunglobulin düzeylerini inceleyerek bağışıklık sisteminde belirgin bir baskılanma olduğunu tespit etmişlerdir (10). Mackall ve arkadaşları, kemoterapi sonrası nötrofil, monosit ve trombosit sayılarının tedavi

öncesi değerlerinin %50'sinden daha fazla bir düzeye ulaştığını ancak lenfosit sayılarında yavaş bir düzelme olduğunu ve lenfopeninin kemoterapinin tamamlanmasından aylar sonra devam ettiğini göstermişlerdir (60). Azuma ve arkadaşları, yoğun kemoterapiyi sonrası uzun süre hayatına devam eden kanserli çocuklarda, immunglobulinlerde seviyelerinde düzensizlik ve CD4(+) lenfosit sayılarında bir yıldan uzun süreli olarak anlamlı derecede ( $<3000/mm^3$ ) düşüklük tespit etmişlerdir (67).

Kanserin kendisi özellikle lösemi ve lenfoma çeşitli derecelerde immunsupresyona neden olduğundan, özellikle akut lösemili çocuklarda standart kemoterapi protokollerinin tamamlanmasından sonra bile aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonlarının kaybolduğunun veya spesifik antikor konsantrasyonlarının azaldığının belirlenmiş olması, kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılama çalışmalarının gerekli olduğunu göstermektedir (12,14). Nilsson ve arkadaşlarının çalışmasında, lösemi tanısı almadan önce kızamık, kızamıkçık, aşılı tam olarak yapılmış olan 16 hastanın kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası kızamık ve kızamıkçık antikorları karşılaştırıldığında kemoterapi sonrası değerlerin, kemoterapi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamıştır (68). Ek ve arkadaşlarının çalışmasında, benzer olarak ALL tedavisi almış 31 hastanın kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası tetanoz ve H.influeza tip b antikorlar düzeyleri karşılaştırılmış ve tedavi sonrası özellikle yüksek risk ALL nedeni ile kemoterapi almış 9 hastanın 7'sinde antikor seviyelerinin koruyucu düzeyin çok altında olduğu tespit edilmiştir (69).

Özellikle bazı solid tümörlerin kemoterapi rejimleri immunsupresif olmamakla birlikte malin hastalıkların ve bunların tedavi protokollerinin farklılığı nedeniyle her bir hastalık için farklı immunizasyon şeması önermenin zorluğu nedeniyle, çocukların standart dozlarda kemoterapi ile tedavi edilenler ve yoğun kemoterapi sonrası allojeneik veya otolog KHT ile tedavi edilenler olarak ayrılması ve aşılarının buna göre uygulanması önerilmektedir (12).

Standart doz kemoterapi ile tedavi edilen lösemili ve solid tümörlü çocuklara kanser tedavisi sırasında immun suprese olduklarından kızamık-kızamıkçık kabakulak (MMR), oral poliovirus aşısı (OPV), BCG, suçiçeği, oral tifo aşısı ve sarı humma aşısı gibi canlı aşılar tedavi sırasında yapılmamalıdır (12,70). Kemoterapi sırasında canlı olmayan aşılar uygulanabilir. Günümüzde çocuğun genel sağlık durumunun stabil olması ve aşıdan sonra üç hafta stabil kalacağı beklenilmesi koşuluyla, rutin çocukluk çağı immunizasyon takvimlerine uygun olarak canlı olmayan aşılarının kemoterapi sırasında verilebileceği

belirtilmektedir (56,71). Ancak bağımsızlık sistemi baskılanmış çocuklarda, inaktif aşılarla (örn:Difteri-boğmaca-tetanoz (DBT), hepatit B, inaktive poliovirus aşısı (IPV), pnömokok, H.influenza) karşı oluşturulan yanıt yetersiz olabilir ve bu durum aşının etkinliğini azaltabilir (71). Kemoterapi alan hastalara influenza sezonundan önce inaktif influenza aşısı uygulanmalıdır (12).

Uluslararası rehberler kemoterapi tamamlandıktan sonraki 6. ayda immun fonksiyonlarda kantitatif olarak normale dönüş sağlandığı için bu dönemi aşılama başlamak için uygun bulmaktadır (52,56). Genellikle tedavinin tamamlanmasından 3-6 ay sonra aşılama güvenli olmakta ve iyi antikor yanıtları oluşmaktadır (12,71). Tedavinin tamamlanmasından en az 6 ay sonra bir doz aşya karşı immun cevap oldukça yeterli olmaktadır (12, 14, 72).

Tekrar aşılama çocuğun yaşadığı ülkede rutin olarak yapılan aşıların uygulanması önerilmektedir (12). Örneğin İngiliz rehberi kemoterapinin tamamlanmasından 6 ay sonra rutin çocukluk çağı aşılarının herbirinden (Hib, DTaB, MMR, IPV, konjuge meningokok C) bir rapel doz uygulanmasını önermektedir (56, 72). Heptavalan konjuge pnömokok aşısı bazı ülkelerin çocukluk çağı aşı takvimlerine dahil edilmiştir ve kemoterapinin tamamlanmasından sonra aşı programına dahil edilmesi önerilmektedir (12). BCG aşısı yalnızca tüberküloz açısından yüksek riskli çocuklar için düşünülmelidir (12)

## **2.6 KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI İMMUN SİSTEM VE AŞILAMA**

KHT sonrası hem humoral, hem de hücrel immünite baskılanır (15, 73-75). İki yaşından büyük hematolojik malignansili çocuklarda transplantasyondan önce en sık uygulanan rejim siklofosamid ve tüm vücut ışınlamasıdır ve aşırı immun supresyona neden olur (72, 12). "Graft versus host hastalığı"(GvHD), özellikle kronik GvHD profilaksisi ve tedavisi de immun supresiftir (12). Hematopoetik kök hücre alıcıları transplantasyondan sonra aylarca hatta yıllarca aşırı immun supresedir (12, 72, 76).

Hümmoral immunitede, kemik iliğinde B hücreler bir yıl süreyle artmış CD10 eksprese ederler; dolaşımda ise CD19 ve CD20 3-6 ay süreyle azalır. Bunun sonucunda, IgM düzeyi 3 ay, IgG düzeyi 6-9 ay ve IgA düzeyi >2 yıl düşer. Hümmoral immunitede ise, T hücrelerde, 6-12 ay CD4/CD8 oranı tersine döner, antijenlerin hatırlanmasında geç tip hipersensitivite cevabı kaybolur. Buna karşın NK-hümmelerinde, CD3/CD16/CD56 pozitif hümmeler, hemen KHT sonrası normale döner veya daha da artar. Kronik GvHH varlığında bu sürelerin tümü daha da uzar. Erişkinlerde timus olmayışı sonucu, verici lenfositlerinin yeniden eğitimi



gecikir, ayrıca GvHH'nın profilaksisinde kullanılan ilaçlar da immunité düzelmesini geciktirir. Periferik kök hücre naklinde (PKHT), kemik iliği nakline (KİT) ve T-hücre ayıklanmış nakillere göre immunité daha hızla düzelmektedir (15,73-75).

### **İmmun Sistemin Düzeltme Aşamaları (15);**

**Faz I :** Engraftman Öncesi Faz (Post-Transplant 0-30 gün)

**Faz II :** Post Engraftman Faz (Post-Transplant 30-100 gün): Bu dönemde, hücreyel immünite bozuklukları ön plandadır. Bu bozukluğun şekli ve etkinliği GvHH için kullanılan immünsüpresif tedaviye bağlıdır (15).

**Faz III :** Geç Faz (Post-Transplant >100 gün): Bu dönemde, otolog KHT uygulanan hastalarda immün fonksiyonlar hızla düzelir, allojenik KHT yapılanlara göre fırsatçı infeksiyonlar daha azdır. Özellikle hücreyel ve hümorale immuniteleri bozulmuş, RES'leri iyi çalışmayan kronik GvHH'lı allojenik KHT hastaları ve kardeş dışı verici kullanılan (Doku grubu uyumlu akraba dışı vericiler, kordon kanı, doku grubu uyumsuz aile içi vericiler) hastalar infeksiyonlar için özellikle risklidir (15).

Otolog KHT sonrası da, umulanın aksine immün sistem düzelmesi çok da hızlı olamamaktadır. Özellikle hücreyel immunité incelendiğinde 12. ayda dahi, CD4/CD8 oranı normale yaklaşırsa da CD4 düzeyi düşük kalabilmektedir. Buna karşın hümorale immunité ve NK hücreleri 3. aydan önce normale yükselmektedir (15,77).

KHT sonrası aşılama stratejileri geliştirmek oldukça karmaşık bir sorundur, çünkü allojenik ve otolog KHT (OKHT) sonrası, aşı ile korunabilen hastalıklara karşı koruyucu immunité tam veya parsiyel olarak kaybolur, allojenik KHT (AlloKHT) sonrası gelişen immün yetmezlik daha uzundur, daha ciddidir ve özellikle kronik GvHH ile immunité kaybı çok belirgindir. Miyeloablatif hazırlama rejimleri de baskılayıcıdır, ancak azaltılmış hazırlama rejimlerinin etkisi bilinmemektedir. Ayrıca canlı, attenüe viral aşılarda inaktive ve ölü aşılarla göre daha etkin olduklarının bilinmesine rağmen yaygın infeksiyon riski kullanımlarını sınırlamaktadır (15, 73, 78).

Kemik iliği dahil olmak üzere hematopoetik kök hücre alıcısı bir çocukta aşılarla karşı immunitéyi etkileyen faktörler transplantasyon tipi (otolog veya allojenik), nakilden sonra geçen süre, immün süpresif tedavi, kronik GvHD, alıcının yaşı, aşıların doz sayıları ve donörün immunitesidir ( 56,73,78).

KHT'den sonra aşılar immun cevabın araştırıldığı çalışmalar transplantasyondan sonra geçen zamanın ve aşı dozu sayısının önemli belirleyiciler olduğunu göstermiştir. Küçük yaştaki alıcıların daha büyük olasılıkla aşı antijenleri için seronegatif olduğu gösterilmiştir (12). Hematopoetik kök hücre alıcısına uygulanan hazırlık rejimleri alıcının tüm yaşam boyunca doğal immunité veya aşılama ile kazandığı immunitéyi ortadan kaldırmaktadır. Tüm transplant hastalarında sağlığın uzun süreli korunması açısından tekrar immunizasyon önerilmektedir (12, 56, 76, 78).

Nakil yapılan çocukların çoğunda donörün immunitésinin kazanılmasına karşın, donör immunitésinin alıcıya transferi değişkendir (71, 56, 76, 78). Aşı etkinliğini artırmanın olası bir stratejisi donörün transplantasyondan önce immunizasyonudur. Bu özellikle konjuge Hib ve pnömokok aşıları ve tetanoz ve difteri aşıları için gösterilmiştir (12, 76). Ancak bu konuda öneride bulunmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir (12).

KHT sonrası hastalarda sistematik aşılama gereklidir, ancak uygulamalar ülkelere göre çok çeşitlilik göstermektedir. KHT sonrası etkin bir aşılama stratejisi geliştirmek için bazı önemli faktörlere dikkat etmek gerekir: Canlı, attenüé viral aşılar, inaktive veya ölü aşılar göre, koruyucu cevap oluşturmada daha etkilidir, ancak canlı aşıların immun süprese hastalarda kullanımı çok sınırlıdır, çünkü dissemine infeksiyon riskinden korkulmaktadır; Viral proteinlerin alt ünitelerine cevap kanser hastalarında susmuştur ve siklosporin kullanan hastalarda rapel dozlar da etkisizdir; Kapsüllü organizmaların polisakkarid antijenlerine karşá aşılama bu hasta grubunda zorluklar taşımaktadır; Bu aşılar cevap, B-hücre bağımlı, IgG2 alt grubuna sınırlıdır, ancak T-helper hücre modulasyonu ile artar; Bu faktörlerin alıcı immunitésinden kaybı aşıya cevabı etkisizleştirir; PKHT'ü yapılanlarda hem immunité daha iyi korunur, hem de aşı cevabı daha iyidir (73,78).

Alıcıda donörün immun hafızasının korunması transplantasyondan hemen sonra antijenik stimulasyon ile kolaylaştırılabilir (71). Hematopoetik kök hücre alıcılarında amaç tekrar aşılamaya aşı güvenliği ve etkinliği açısından mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır (12, 76). Potansiyel olarak bu hastanın immun supresif tedavisi kesildikten sonra en az 3 ay sonra ve HSCT'den en az 6 ay sonra olabilir (OKHT'leden 6 ay sonra, AlloKHT'lerden 8-9 ay sonra) (12,73,78). Ancak çalışmaların çoğunda immunizasyon şemasına HSCT'den 12 ay veya daha sonra başlandığı bildirilmiştir (12, 78). Literatür verileri sağlıklı olarak yaşayan alıcıların HSCT'den 1 yıl sonra inaktif bakteri ve virus aşıları ile aşılanabileceğini göstermektedir (71). Kronik GvHH'lığı gelişenlerde ve IVIG kullanmaya

devam edenlerde aşılama kaçınılmalıdır. Tüm bu planlamalarda uluslararası yol göstericilere uyulmalıdır (15, 73,78).

Aşılama tabloları konusunda dünyada da önemli farklılıklar söz konusudur. Genellikle KHT üniteleri kendi aşılama programlarını oluşturmuşlardır. Bir çalışma, KHT ünitelerinin 3-11 farklı tablo kullandığını göstermiştir (15, 76). Bu durum da ülkesel veya uluslararası aşılama tablolarının gündeme gelmesine neden olmuştur. Çocuk ve erişkin hastalarda farklı tablolar önerilmektedir. Bu konuda yapılmış farklı çalışmalar varsa da en önemli 3 aşılama programı oluşturulmuştur. İlk proje EBMT grubunun 1995’de oluşturduğu programdır (79). 1999’da daha da geliştirilen bu program ayrıca ABD CDC’nin 2000 yılında çıkan programıyla (Tablo 2.5- Tablo 2.6) birleştirilmiş ve ortak tablo uzun yıllar kullanılmıştır (Tablo 2.7) (76). En son çalışma ise EBMT’nin 2005 yılında yayınladığı son tablosudur (Tablo 2.8) (78). Brezilya’dan yapılan bir değerlendirmede erken aşılamanın gerekliliği vurgulanarak farklı bir aşılama tablosu önerilmiştir (Tablo 2.9) (80).

**Tablo 2.5. KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (EBMT 1995 ve 1999; CDC 2000) (73,76)**

Tetanoz toxoid	Tüm Hastalar	3 doz	6-12 ay
Difteri toxoid	Tüm Hastalar	3 doz	6-12 ay
İnaktive Polio	Tüm Hastalar	3 doz	6-12 ay
HIB	Tüm Hastalar	2 doz	6-12 ay
Pnomokok	Tüm Hastalar	1 doz	6-12 ay
Influenza	Mevsimsel	1 doz	4 ay
Kızamık	Bireysel	1 doz	24 ay
HBV	Bölgesel	3 doz	6-12 ay

**Tablo 2.6 KHT sonrası çocuk hastalarda toksoidler ve inaktive aşılarla aşılama / 2000 (73,76)**

	<u>KHT</u>	<u>SONRASI</u>	
<u>AŞI/TOKSOİD</u>	<u>12 ay</u>	<u>14 ay</u>	<u>24 ay</u>
<u>İNAKTİVE</u>			
DBT			
<7 yaş	DBT veya DT	DBT veya DT	DBT veya DT
≥7yaş	Td	Td	Td
Hib	Hib (konjuge)	Hib (konjuge)	Hib (konjuge)
HepB	HepB	HepB	HepB
PPV23	PPV23	-	PPV23
HepA	RD*	RD*	RD*
Influenza	İlk doz : <KHT	2. Doz : 6. ay	Yılda 1
Meningokok	RD*	RD*	RD*
IPV	IPV	IPV	IPV

\*Rutin Değil

**Tablo 2.7 KHT sonrası çocuk hastalarda toksoidler ve canlı attenüe aşılarla aşılama / 2000 (73,76)**

	<u>KHT</u>	<u>SONRASI</u>	
<u>AŞI/TOKSOİD/</u>	<u>12 ay</u>	<u>14 ay</u>	<u>24 ay</u>
<u>CANLI ATENÜE</u>			
MMR	-	-	MMR
Varicella	Kontrindike	Araştırma : >24 ay	2 doz
Rotavirus	RD*	RD*	RD*

\*Rutin Değil

**Tablo 2.8 KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (EBMT 2005) (78)**

	<b>Mevcut Şekiller</b>	<b>KHT hastalarında mevcut veri</b>	<b>KHT sonrası önerilir</b>	<b>Doz sayısı</b>	<b>KHT sonrası uygulama zamanı</b>	<b>Verici aşılanarak etkinlik artırılabilir</b>
<b>Bakteriyel aşılar</b>						
S. Pneumoniae	Polisakkarid (PS) Konjuge PS	Evet Evet	Evet Evet (Subgruplar)	1 3	12 Net Değil	Hayır Evet
H. Influenza tip B	Konjuge PS	Evet	Evet	3	6	Evet
Neisseria Meningitidis tip A ve C	PS	Evet	Bireysel değerlendirme	1	6-12	Bilinmiyor
N.Meningitidis tip C	Konjuge PS	Hayır		1	6	Bilinmiyor
BCG	Canlı	Hayır	Kontrendike	Mevcut Değil	Mevcut Değil	Bilinmiyor
Tetanoz	Toksoid	Evet	Evet	3	6-12	Evet
Difteri	Toksoid	Evet	Evet	3	6-12	Mümkün
Bordetella pertussis	Asellüler, toksoid +/- diğer antijenler	Evet	<7 yaş önerilebilir	3	6-12	Bilinmiyor
<b>Viral aşılar</b>						
Influenza	İnaktive	Evet	Evet, senelik	1	4-6	Bilinmiyor
İnaktive Polio	İnaktive	Evet	Evet	3	6-12	Bilinmiyor
Hepatitis B	İnaktive plazma veya rekombinant DNA kaynaklı	Evet	Ülke takviminde varsa Evet	3	6-12	Evet
Hepatitis A virüs	İnaktive	Hayır	Endemik bölgeye seyahat edenlerde	3	6-12	Bilinmiyor
Kızamık	Canlı	Evet	Bireysel değerlendirme		24	Bilinmiyor
Kızamıkçık	Canlı	Evet	Bireysel değerlendirme	1	24	Bilinmiyor
Kabakulak	Canlı	Evet	Bireysel değerlendirme	1	24	Bilinmiyor
Suçiçeği	Canlı	Sınırlı	Bireysel değerlendirme	Net değil	KHT öncesi veya 24	Bilinmiyor
Sarı Humma	Canlı	Sınırlı	Bireysel değerlendirme ve seyahat edenlerde	1	24	Bilinmiyor

**Tablo 2.9 KHT sonrası çocuk hastalarda aşılama (Brezilya 2004) (80)**

Aşı	KHT Sonrası Zaman	Doz Sayısı	Aşı Tipi
Tetanoz ve Difteri	4 ay	3	Toksoid
H. Influenza	4 ay	2	Konjuge polisakkarid
Polio	4 ay	3	İnaktive virüs
Pnomokok	12 ay	1?	Polisakkarid
Hepatit B	4 ay	3	Rekombinant
Influenza	Yıllık	1/yıl	İnaktive virüs
MMR	2 yıl	1?	Attenüe virüs

## 2.7 AŞI UYGULAMALARI

Çocukların aşılınması, maliyet yararlılık oranı en düşük olan koruyucu sağlık uygulamasıdır. Çocuklarda aşı uygulaması üç amaçla yapılır. Çocuklarda aşı uygulaması üç amaçla yapılır. Çocuğu ciddi yan etkileri ve ölüm riski olan hastalıklara karşı korumak ilk amaçtır. İkinci bir amaç, aşılama oranlarını yükselterek toplumda bulaşıcı hastalık salgınlarını önlemektir. Yaygın aşılama ile toplum düzeyinde bağışıklık sağlanması, toplumda %1 oranında bulunan aşılınmaları olanaksız, aşılarla karşı gerçek kontrendikasyon durumu olan çocukların korunmasını sağlar. Bu grupta lösemi gibi hastalıklar nedeni ile tedavi gören çocuklar, ağır immün yetersizliği olan çocuklar bulunur. Aşı uygulamalarının üçüncü amacı, ölümcül hastalıkların dünyadan kökünün kazınmasıdır. Bu amaca yaklaşık 30 yıl önce çiçek hastalığı konusunda erişilmiştir. 1998 yılında Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü tarafından çocuk felcinden arındırılmış bölge ilan edilmiştir (81,82).

Aşılar ile uygulanan enfeksiyöz ajan, canlı (zayıflatılmış) ya da ölü (inaktif) olabilir. Birçok viral aşı canlı virus içerir. Bu aşıların uygulanmasından sonra aktif enfeksiyon (virus replikasyonu ile birlikte) gelişse de konakta oluşan olumsuz reaksiyon gerçek hastalığa kıyasla çok hafiftir. Bazı virus ve birçok bakteri aşıları inaktif olarak hazırlanır ve etkenin tamamını ya da bazı parçalarını (subünite) içerir. Bu tip virus ve bakteri aşılarının konakta çoğalma özellikleri yoktur. İnaktif aşılarla uzun süreli bağışıklık elde etmek daha güçtür. Bunun yanı sıra inaktif viral aşılarla yeterli serum antikor düzeyi gelişirken canlı aşılarla olduğu gibi mukozal bağışıklığın gelişmediği bilinmektedir. İnaktif aşılar vücutta çoğalmadığı için immün sistemi baskılanmış çocuklara ve yakınlarına uygulanabilir (81).

### 2.7.1 Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) Aşıları

Difteri-boğmaca-tetanoz aşısı birlikte DBT (karma aşı) olarak kas içi uygulanır (81).

Difteri ve tetanoz toksoid bir aşılardır. Aşı dozu 0,5mL'dir. Yedi yaşından büyüklerde erişkin tip difteri aşısı (dT) olarak yapılır. Primer aşılama için en az birer ay ara ile üç doz yapılması gerekir. Bağışıklığın yaşam boyu devam etmesi için 10 yıllık aralarla tekrar edilmesi önerilir ( 81, 82) .

Boğmaca aşısı yan etkilerini azaltmak ve etkinliğini arttırmak amacıyla yapılan çalışmalar sonucu son yıllarda hücreden arınmış (asellüler ) bir ya da daha fazla sayıda immunojen içeren ve daha az sistemik reaksiyona yol açan boğmaca aşısı kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşılarda hepsinde pertussis toksini bulunması yanında filamentöz hemaglutinin, aglütinojen ve fimbriya antijeni de bulunabilir. Altı yaşından büyüklerde aşı reaksiyonları daha sık gözlemlenebileceği için ve bu yaşlarda hastalık daha hafif seyrettiğinden boğmaca aşısı bu yaştan sonra yapılmaz. Ancak boğmaca aşısının yarattığı bağışıklık yaşam boyu sürmediğinden son yıllarda asellüler aşı ile bağışıklığın pekiştirilmesi yönünde yayınlar vardır (81) .

DaBT aşısı kemoterapi ve radyoterapi alanlarda uygulanabilmektedir, ancak tedavi alan hastalarda aşıya yanıt değişken ve yetersiz olabilir. Primer DBT aşılması eksik olanlarda idame sırasında DaBT aşısı yapılabilir. Amerikan Çocuk Kanserleri Araştırma Grubu bu hastalıkların sık görülmemesi nedeni ile kanserli hastalarda aşılamının tedavi bitimine bırakılmasını önermektedir. İngiliz rehberler kemoterapi tamamlanmasında 6 ay sonra 1 doz DaBT aşısı uygulanmasını önermektedir (56, 83).

KHT sonrası dönemde, tetanoz'a özel immunitenin kaybedildiği ve tetanoz aşısının tekrarının gerektiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. AlloKHT hastalarının çoğu ve OKHT hastalarının büyük kısmı uzun süreli izlemde difteriye immunitelerini kaybetmektedir, bunun için yeniden aşılanmalıdırlar. Tetanoz gibi tekrarlanan dozlarla primer bir aşılama gereklidir ve KHT'den 1 yıl sonra başlanır. EBMT/2005 önerilerine göre, hastalar KHT sonrası 6-12. aydan başlayarak ve 1-3 ay aralarla difteri ve tetanoz aşısı 3 kez uygulanmalıdır. Pertussis aşısı rutin önerilmez, ancak <7 yaş hastalarda, epidemiyolojik olarak risk yüksekse düşünülmelidir (15,78).

### 2.7.2 Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) Aşıları

Kızamık halen dünyanın pek çok ülkesinde önemli bir enfeksiyondur. Aşılama programları ile salgınlar azalmışsa da son yıllarda bazı ülkelerde aşılama oranlarının düşmesiyle salgınlar gelişmeye başlamıştır. Kızamık aşısı 1954 yılında izole edilen Edmonston suşu kullanılarak geliştirilmiştir. Bu suş halen tüm dünyada değişik aşılama programlarında kullanılmaktadır (81). Aşının yapılma zamanı ülkeler arasında farklılık gösterir. Kızamık vakalarının nadir görüldüğü ülkelerde anneden geçen kızamık antikörlerinin aşığı nötralize edici etkisi dikkate alınarak aşı 12. aydan sonra yapılmakta, 4-6 yaşlarda aşının tekrarlanması önerilmektedir. Çocuğun kızamıklı bir çocukla karşılaşmış olması gibi özel durumlarda, ilk aşıdan en az dört haftalık bir süre geçmişse, 4-6 yaş beklenmeden ikinci bir doz aşı yapılması önerilmektedir ( 81, 85,86).

Kızamıkçık aşısı doğumsal kızamıkçık enfeksiyonunu önlemek amacıyla birçok gelişmiş ülkenin aşılama programında yer almakta ve 12-15. ayda uygulanmaktadır. Kızamıkçık aşısının hazırlanmasında, enfekte fetustan elde edilen virus (RA27/3) hücre pasajları ile zayıflatılarak kullanılmaktadır. Aşı kızamıkçık hastalığına karşı %100'e yakın koruyucudur, buna karşın enfeksiyonun oluşmasına karşı koruyuculuğu %50 civarındadır (81,84, 85, 87).

Kabakulak 1-5 yaş arasında aseptik menenjit nedenleri arasında ön sırada yer aldığı için aşının yapılması ve 12-15 ay ve 6-7 yaş arası olmak üzere iki kez uygulanması önerilmektedir (81, 84, 88).

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşıları genellikle bir arada bulunur ve deri altına uygulanır.

Canlı aşılama kontrendike olduğu durumlarda MMR aşısı yapılmamalıdır (81,82). Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda, MMR, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde uygulanmamalıdır (81,82,12,70). Aşılama hastanın remisyonda ve lenfosit sayısının en az 1500/mm<sup>3</sup> olması, enfeksiyonla karşılaşma riskini azaltmak amacıyla aynı evde yaşayanların aşılması önerilmektedir. Kronik GvHH'ı olanlarda ve immun süpresyonu uzayanlarda da MMR uygulanması önerilmez. Bunun dışında alloKHT ve OKHT hastalarında uygulanabilir. Ancak en erken alloKHT sonrası 24. ayda yapılabilir, 2. bir rapel dozu da gerekebilir. Bu süreç, artmış risk varsa öne çekilebilir. OKHT için kesin bir zaman verilememektedir, ancak yan etki riskinin az olacağı düşünülmektedir (15, 78, 89 )



AlloKHT yapılan hastalar kızamığa karşı immunitiyi kaybetmekte, ama hastalığı doğal geçirenlerde immunitiy geri dönerken, aşılannışlarda bu süreç uzamaktadır. OKHT'de de immunitiy kaybedilmekte ve doğal geçirenlerde hızla geri dönerken aşıllılarda seronegatiflik devam etmektedir (15, 78, 90) .

### **2.7.3 Hepatit B Aşısı**

Türkiye Hepatit B taşıyıcılığı açısından orta derece endemik bir bölge olduğundan, rutin aşılama programına 1998 yılı Haziran ayında dahil edilmiştir (91). Hepatit B aşısı Sağlık Bakanlığı takviminde doğumda, 1 ve 6. aylarda uygulanmaktadır. Aşı kas içi uygulanır. Öncesinde ve sonrasında rutin serolojik tetkik yapamaya gerek yoktur. Ülkemizde rekombinant DNA teknoloji ile üretilen çok sayıda inaktif aşı bulunmaktadır. Primer aşılması olmayanlarda hepatit B aşısı 3 doz yapılır. İlk doz ile 2. doz arasında en az bir ay, ikinci ile üçüncü doz arasında en az dört ay süre geçmesi gerekmektedir (81) .

Kan ürünlerinin kullanımı, primer hastalık ve uygulanan tedaviye bağı immun sistem baskılanması gibi değışik etkenlerden dolayı kanserli hastalarda hepatit B enfeksiyonu riski artmıştır. Ülkemizde değışik merkezlerin çalışmalarında HBV ile karşılaşan hastaların sayısının %40-80 oranında olduğu belirtilmektedir (92). Antijenemi genellikle %7-15, uzun süreli takipte %40'a kadar, seropozitiflik ise %60'a varan oranlarda saptanmaktadır. Diğer taraftan, kemoterapi alan hastalarda aşılama koruyucu titrede serokonversiyonla yanıt yaş, cins, hastalık ve özellikle kemoterapi tipi ve yoğunluğu gibi faktörlere bağı olarak %70'e varan oranda bildirilmiştir (61). İmmün süpresyon nedeni ile aşı 40 µg dozda ve 3. dozdan sonra antikör titresine bakarak gerekirse 4 doz olarak, hatta 3 ilave dozla uygulanmaktadır. Kemoterapi alan hastalarda yanıt, kemoterapisi kesilmiş olan hastalara göre düşükse de koruyucu antikör titreler oluşturabilmeleri göz önüne alınarak aşılannmaları önerilmektedir (93).

EBMT/2005 önerilerine göre KHT sonrası, toplum aşılması rutin yapılan ülkelerde HBV aşılması rutin önerilir; KHT sonrası 6-12 ayda başlanır; anti-HBs (+) olanlarda erken aşılama yapılır, daha iyisi verici aşılanır; seronegatif ve HBsAg (+) vericiden KHT yapılacaklar KHT öncesi aşılanmalıdır (15, 73, 78).

### **2.7.4 Pnömonokok Aşıları**

Polisakkarid ve konjüge olmak üzere iki tip pnömonokok aşısı vardır. Her iki aşı da inaktif (ölü) bakteri aşısıdır.

Polisakkarid pnömokok aşısı bakterinin 23 farklı tipine ait antijen içerir. Bu aşı özellikle erişkinde ve iki yaşının üzerinde, pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan kişilere uygulanmak üzere lisans almıştır (94).

Konjüğe pnömokok aşısı bakterinin yedi farklı tipine karşı geliştirilmiş bir aşıdır. Bu aşı iki yaşın altındaki çocuklarda uygulanabilir. Orak hücre anemisi, asplenisi veya dalak hasarı, AIDS, diyabet, kanser gibi immün sistemi etkileyen hastalıkları olan veya steroid, kemoterapi gibi immün sistemi bozan ilaçları kullanan iki-beş yaş arasındaki çocuklarda önerilmektedir (94). Konjüğe aşı 5 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için de emniyetli ve etkili olsa da polisakkarid aşısının etkili olduğu serotip sayısı daha fazla olduğu için 5 yaş üzerindeki invaziv pnömokok hastalığı riski yüksek olan çocuklara konjüğe aşı yerine polisakkarid aşının kullanılması önerilmektedir (95).

2 yaşından büyük ve uzun süreli steroid tedavisi, antikanser kemoterapi ve radyoterapi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaç veya tedavileri kullanmak zorunda olanlara polisakkarid aşı uygulanması önerilmektedir (71).

KHT için, hastaların KHT sonrası 12. ayda tek doz aşılama, kronik GvHH'da 6-12. aydan itibaren 3 doz aşılama, konjüğe aşı kullanılanlarda bir doz da polisakkarid yapılması, kronik GvHH'da ayrıca profektik antibiotik de verilmesi önerilmektedir (15,78).

### **2.7.5 Haemophilus İnfluenzae Tip b (Hib) Aşısı**

Hib'e karşı aşılama, önceleri "poliribozil fosfat polisakkarid" kapsüller antijen kullanılarak yapılmaktaydı, ancak en yüksek risk taşıyan süt çocuklarında ve küçük çocuklarda etkisi az olması nedeni ile daha sonra difteri-tetanoz toksoidi ile bağlanarak etkinliği arttırılmıştır (96). Ülkemizde 2006 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı rutin aşılama takvimi içinde yer almaktadır. İnaktive aşıdır ve kas içi uygulanmaktadır (81).

Hib, pnömokok ve meningokok gibi kapsüllü organizmaların oluşturduğu enfeksiyonlar tüm kemoterapi alan ve özellikle 4 yaşın altındaki hastalarda risk oluşturmaktadır. Aşısız olan idame tedavisi alan lösemiler ve solid tümörlü (özellikle Hodgkin'li) hastalar yaşlarına göre aşılama, tedavi altında Hib ile aşılananlara, kesimden 3-12 ay sonra 1 doz rapel aşı yapılması önerilmektedir (61).

Hodgkin hastalığı nedeni ile splenektomi uygulanacak olan hastalara aşılama mümkünse splenektomiden önce, bu yapılamamış ise kemoterapi ve radyoterapi öncesi başlatılması, bu

da gerçekleştirilemezse aşılama yine de yapılır, ancak tedavi sonrası sürdürülmesi önerilmektedir (61).

KHT'de için öneri, KHT sonrası 6. ayda başlayarak 3 doz (dozlar 1-3 ay arayla verilebilir) konjuge Hib aşısı uygulanmasıdır (15,78).

### **2.7.6 Varilla Zoster (Suçiçeği) Aşısı**

Suçiçeği, dünyada sık rastlanılan infeksiyonlardandır ve immun süprese hastalarda ciddi bir morbidite, hatta bazen de mortalite nedeni olabilir (15,78). Varicella aşısı canlı, attenüe bir aşıdır. İnsan ve hayvan embriyo hücrelerinde pasajlarla elde edilmiştir. 0.5 ml ve derialtına uygulanır. Aşı 13 yaşından küçüklerde bir doz, 13 yaşından büyüklerde 4-8 hafta ara ile iki doz olarak yapılır. Sağlıklı prepübortal çocuklarda tek doz aşidan sonra serokonversiyon oranı %97 olarak bulunmuştur. Adolesan ve erişkinlerde ise tek doz aşidan sonra serokonversiyon oranı %78, iki doz verilenlerde %99'dur. İki doz aşidan sonra remisyonda bulunan lösemili çocuklarda %95 oranında serokonversiyon sağlanmıştır. Aşılanmaya karşın suçiçeği hafif olarak geçirilebilir (81).

En az bir yıldır remisyonda olan, lenfosit sayısı 700/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 100 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan lösemi ve solid tümörlü hastalarda suçiçeği aşının yapılabileceği belirtilmektedir (56,81).

EBMT/2005'e göre, KHT yapılacak hastalar yeterli zaman varsa KHT öncesi aşılmalıdırlar. Ayrıca aile fertleri de seronegatiflerse aşılmalıdırlar. KHT sonrası ise, kronik GvHH'ı ve uzamış immunsüpresyonu yoksa hastalar KHT sonrası 2. yıldan itibaren aşılatabilmektedir (15,78).

### **2.7.8 Poliovirus Aşısı**

Canlı (oral) ve inaktif (parenteral) olmak üzere iki tip poliomyelit aşısı vardır. Canlı aşı daha yaygın olarak kullanılan tiptir. Canlı oral poliovirus (OPV) aşısından sonra ortaya çıkan sekretuar IgA oluşumu inaktiften sonra oluşmamaktadır. Gerek canlı, gerekse inaktif aşı (IPV) üç tip polio virusunu içerir. Üç doz OPV aşısı %99-100 oranında ve yaşam boyu bağışıklık bırakmaktadır (81).

Canlı OPV kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda ve aynı evde yaşayanlarda kontrendikedir. IPV kemoterapi alan hastalarda DBT ile birlikte verilebilmekte ve yanıt oluşturmaktadır. Primer aşılması eksik olanlar IPV ile gerekli zamanlarda

aşılabilir. Tedavi kesiminden 1 yıl sonra IPV veya OPV ile aşılama tamamlanır. Önceden aşılanmış olanlarda da rapel önerilmektedir (61).

EBMT/2005 önerilerine göre, tüm KHT hastaları, 6-12. ayda başlayarak, 1-3 ay aralarla 3 kez parenteral IPV ile aşılanmalıdır. Oral form kontraendikedir ve aile fertlerine de verilmemelidir (15,78).

### **2.7.9 Hepatit A Aşısı**

Hepatit A aşısı hücre kültürlerinde üretilmiş inaktif bir aşıdır. Primer aşılamada 6 ay ara ile 2 doz kas içi uygulanması önerilmektedir. Aşı ülkemizde Sağlık Bakanlığı rutin aşılama takviminde bulunmamaktadır (81).

Kemoterapi altında aşılamaya yanıt zayıf olabilmektedir. Aşıya KHT sonrası da cevabın yetersiz olduğu bildirilmiştir. Kronik karaciğer ve böbrek sorunu olanlarda, endemik alanlara seyahat edecek hastalarda aşılama düşünülmesi, titre takibi ile sayı ve doz ayarlanması önerilmektedir. (15, 61, 78)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmamız Ekim 2009- Şubat 2011 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmaya alınması planlanan çocuklara/ ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul edenler gönüllü bilgilendirme formunu imzalayıp çalışmaya alındı (Bkz. EK1). Tüm çocukların kimlik bilgileri (doğum tarihi, adres, telefon bilgileri), hastalığın tanı tarihi, tanı yaşı, kemoterapi başlama ve bitiş tarihi, aşılama öyküleri kaydedildi.

Çalışmaya 1998-2010 yılları arasında lösemi, solid tümör nedeni ile kemoterapi almış ve/veya kök hücre transplantasyonu uygulanmış 80 hasta alındı. Olguların 28'i ALL, 4'ü AML, 18'i HH, 3'ü NHL, 6'sı Wilms tümörü, 4'ü nöroblastom, 3'ü rabdomiyosarkom, 1'i Ewing sarkom nedeni kemoterapi almış ve 13'üne KHT uygulanmış idi. Çalışmaya katılan tüm hastalar 3 grupta ele alındı: Birinci grup, ALL ve AML tanısı ile izlenmiş ve en az 6 ay önce kemoterapisi sona ermiş hastalardan oluşmaktaydı. İkinci grup, solid tümörler (Lenfoma, Wilms tümörü, nöroblastom, Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom vb.) nedeni ile kemoterapi uygulanmış ve en az 6 ay önce tedavisi tamamlanmış hastaları kapsamaktaydı. Üçüncü grup, ise en az 1 yıl önce kök hücre transplantasyonu uygulanmış hastaları içermekteydi.

**1) Lösemi Tanılı Hasta Grubu:** Bu grup ALL veya AML nedeni ile tedavi almış 32 hastadan oluşmaktaydı. Grubu oluşturan bütün hastaların tedavilerinin bitiminden itibaren en az 6 ay süre geçmiş idi. Hastaların hepsi remisyonda idi ve herhangi bir tedavi almamaktaydı. Hastalara, tedavi bitiminden sonra en erken 6. ayda anti HBs, anti difteri, anti boğmaca, anti tetanoz, anti kızamık, anti rubella, anti kabakulak, anti varicella zoster (suçiçeği), anti hepatit A virüsü (HAV) antikor düzeyleri belirlendikten sonra yaşlarına uygun olarak DaBT-IPV-Hib, DaBT veya DT, hepatit B, MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak), suçiçeği ve hepatit A aşılıları uygulandı. Aşılama 1 ay sonra antikor yanıtı değerlendirildi. Çalışma sırasında relaps olan 2 hastanın aşılama programına devam edilemedi.

**2) Solid Tümörlü Hasta Grubu:** Bu grup solid tümörler (Lenfoma, Wilms tümörü, nöroblastom, Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom vb.) nedeni ile kemoterapi almış 35 hastadan oluşmakta idi. Hastaların tamamının tedavisi en az 6 ay önce sona ermiş idi ve hastaların

hepsi remisyonda idi. Hastalara, tedavi bitiminden sonra en erken 6. ayda anti HBs, anti difteri, anti boğmaca, anti tetanoz, anti kızamık, anti rubella, anti kabakulak, anti varicella zoster (suçiçeği), anti hepatit A virüsü (HAV) antikor düzeyleri belirlendikten sonra yaşlarına uygun olarak DaBT veya DT, hepatit B, MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak), suçiçeği ve hepatit A aşıları uygulandı. Aşılamadan 1 ay sonra tüm hastaların antikor yanıtı değerlendirildi.

**3) Kök Hücre Transplantasyonu (KHT) Uygulanmış Hasta Grubu:** Bu grup kök hücre transplantasyonu uygulanmış 13 hastadan oluşmakta idi. Hastaların 5'ine AML, 3 ALL, 1'ine kronik miyeloid lösemi (KML), 1'ine adrenolökodistrofi, 1'ine aplastik anemi, 1'ine hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) nedeni ile allojenik KHT, 1'ine Hodgkin hastalığı nedeni ile otolog KHT uygulanmıştı. Çalışmaya, kök hücre transplantasyonu uygulanmasının ardından en az 1 yıl süre geçmiş hastalar alındı. Graft versus host hastalığı (GVHD) olanlar, intravenöz immunglobulin tedavisi ihtiyacı olanlar, immunsupresif tedavi alanlar çalışmaya alınmadı. Hastalara kök hücre naklinin 1. yılında inaktive aşılar ( hepatit B, yaşlarına uygun olarak DaBT veya DT, hepatit A), 2. yılında canlı aşılar (kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve suçiçeği) uygulandı. Aşılamadan 1 ay sonra antikor yanıtları değerlendirildi.

### 3.2 Çalışma Grubunun İncelenmesi

Tüm gruplardaki çocukların aşı anamnezleri sorgulandı. Aşı kartları olanlarda aşı kartlarına bakılarak, olmayanlarda ise ailenin belirttiği anamnez doğrultusunda öğrenildi. Tanı yaşı 18 ay ve altında olan lösemi grubunda ALL tanılı 1 hastanın, solid tümör grubunda 3, KHT grubunda 1 hastanın grup primer aşılamaları eksik idi. İlk grupta 1 hasta 2 yaşında tanı almasına rağmen primer aşılarının eksik olduğu ailesinden alınan anamnezden öğrenildi. MMR aşısı 1990 yılında rutin aşı takvimine girdiğinden bu tarihten önce doğan 3 hastada uygulanmamıştı. Suçiçeği ve hepatit A aşısı rutin aşı takviminde olmadığından, aşı kartı olmayan, aşı uygulanma durumundan emin olmayan aile sayısı çok fazla olduğundan net sayı elde edilemedi. Aşılarının tüm hastalarda Sağlık Bakanlığı aşı takvimine uygun olarak yapıldığı tespit edildi. Ayrıca hastaların antikor yanıtı etkileyecek, aşılama için kontraendikasyon oluşturabilecek sorunlar açısından da değerlendirildi. Hiçbirinde ek sorun saptanmadı (ağır malnutrisyon, HIV, hepatit B taşıyıcılığı, immun yetersizlik, hipogamaglobulinemi vb.).

Tüm hastalar belirtilen zamanlarda ailelere bilgi verildikten ve yazılı izinleri alındıktan sonra, koruyuculuk durumları incelendikten sonra belirlenen takvimine göre aşılandı (Tablo

3.1). Ancak hastaların herbiri farklı aşılara karşı koruyucu antikora sahip olduğu için tüm hastaların aşıları aynı sıra ile uygulanamadı. 7 yaşından küçük hastalara Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, inaktive çocuk felci (IPV) ve h. influenza tip b konjuge aşısı (DaBT-IPV-Hib- PENTAXİM ®, Sanofi Pasteur), 7 yaş ve üzerinde olanlara hastalara DT (Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan adolesan ve erişkinler için difteri-tetanoz) aşısı uygulandı. Daha önceki yıllarda 10 yaş ve üzerindeki hastalara uygulanan Td aşısı, son yıllarda Sağlık Bakanlığı tarafından sağlık kuruluşlarına temin edilemediğinden, Td yerine rutinde de 7 yaş ve üzerindeki hastalara DT aşısı uygulandığı için bu yaş grubu hastalara DT uygulandı. DT aşısı boğmaca komponenti içermediği için 7 yaş ve üzerindeki hastalara adolesan ve erişkinlere uygulanan erişkin difteri, asellüler boğmaca, tetanoz, inaktif polio (DaBT-IPV, ADACELL POLİO ®, Sanofi Pasteur) aşısı yapılması önerildi.

**Tablo 3.1: Aşı uygulama tablosu**

Aşı	Aşı Tipi	Doz Sayısı	Doz Aralığı	Lösemi/solid tümör grubu uygulanma zamanı	KHT grubu uygulama zamanı
Hepatit B	Rekombinan	1-2*	0-1-6.ay	≥6.ay	≥12.ay
Difteri-asellüler boğmaca-tetanoz	Toksoid	1-2**	1 ay ara ile	≥6.ay	≥12.ay
İnaktive polio	İnaktive	1-2**	1 ay ara ile	≥6.ay	≥12.ay
H.influenza tip b (<5yaş)	Konjuge	1		≥6.ay	≥12.ay
Hepatit A	İnaktive	1-2*	1 ay ara ile	≥6.ay	≥12.ay
Pnömonokok	Konjuge	2**	1 ay ara ile	≥6.ay	≥12.ay
	Polisakkarit (>2yaş)	1			
MMR	Canlı attenüe	1-2*	2 ay ara ile	≥12.ay	≥24.ay
Suçiçeği	Canlı attenüe	1-2*	2 ay ara ile	≥12.ay	≥24.ay
* : Antikor cevabına göre doz ayarlandı. ** : 18.ay aşıları eksik olan hastalara 2 doz, eksik olmayanlara tek doz uygulandı.					

Aşının teminini sağlayan hastalara DaBT-IPV uygulandı. 2011 yılında Sağlık Bakanlığı rutin aşı takvimine giren ve 13 yaş altındaki çocuklarda kullanılabilen difteri-asellüler boğmaca-tetanoz-inaktif polio aşısı (TETRAXİM®, Sanofi Pasteur) Ocak 2011’de çalışmaya

alınan 7-13 yaş arasında olan 2 hastada uygulandı. Ayrıca hastalara Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen hepatit B (EUVAX B®, LG Life Sciences), MMR (Edmonstan-Zagreb kızamık suşu, L-Zagreb kabakulak suşu, Wistar RA 27/3 kızamıkçık suşu içeren MMR aşısı) ve 5 yaş altındaki hastalara konjuge pnömokok aşısı (Prevenar ®, 7 valan pnömokokkal sakkarid konjuge aşı, Wyeth) ve 2 yaş üzerinde olanlara tek doz polisakkarit pnömokok aşısı (Pnemo23, polivalan polisakkarit pnömokok aşısı, Sanofi Pasteur) uygulandı.

Primer aşılması eksik olan ve 7 yaşından küçük olan 5 hastaya ilk aşılamadan 4-8 hafta sonra 2. doz DaBT-IPV-Hib aşısı ve konjuge pnömokok aşısı uygulandı.

SB rutin aşılama takviminde yer almadığı için suçiçeği ve hepatit A aşısı, seronegatif olan hastalara önerildi ve teminini kabul eden hastalarda Oka suşu içeren suçiçeği aşısı ve inaktive hepatit A aşısı uygulandı. Aşı uygulamaları sonrasında subfebril ateş dışında yan etkiye rastlanmadı.

### 3.3 Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Tüm hastalardan aşılama öncesi ve aşılamadan 1 ay sonra 5-10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri serumu ayrıldıktan sonra -20 derecede saklandı ve tüm serum örnekleri ELİSA yöntemi ile İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, ELİSA laboratuvarında değerlendirildi.

Difteri, tetanoz, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği için kullanılan IMMUNOLAB® ELİSA test kiti ile kalitatif olarak IgG tipinde antikorların in vitro olarak ölçümü gerçekleştirildi. Her bir test kitinde, söz konusu antijenlerden biriyle kaplı çukurlar bulunmaktaydı. İlk basamakta, 1:101 oranında dilüe edilmiş hasta serumları ve test kontrolleri çukurlarda 60 dakika oda ısısında enkübe edildi. Bu işlemde ortamda bulunan spesifik IgG'nin antijene bağlanması sağlandı. Bağlanmamış materyalin ayrılması için çukurlar yıkandı. Bağlanmış antikorları gösterebilmek için yıkama işleminden sonra renk reaksiyonu veren anti-IgG (enzim konjugatı) çukurlara eklendi ve 30 dk enkübe edildikten sonra tekrar yıkandı. Üçüncü basamakta çukurlara kromojen/ substrat solüsyonu eklenerek 20 dakika enkübe edildi. Çukurlarda bağlanmış olan enzimin, renksiz olan kromojen substratı mavi renge çevirdiği izlendikten sonra reaksiyon, durdurma (stop) solüsyonu ile durduruldu. Bu solüsyon mavi rengi sarıya dönüştürdü. Oluşan renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü, 450 nm dalga boyunda yapıldı. Antijene karşı gelişmiş olan antikor konsantrasyonu oluşan rengin yoğunluğu ile değerlendirildi.

Çalışmamızda kullanılan ELİSA test kitlerinin tamamı İÜ Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından temin edildi (**Proje no: 6474**)



Hepatit B için DIA.PRO® ELİSA test kiti ile kantitatif olarak, hepatit A için yine DIA.PRO® ELİSA test kiti ile kalitatif olarak IgG tipinde antikorların in vitro olarak ölçümü gerçekleştirildi. Her 2 test için ilk olarak tüm çukurlara 50µl örnek dilüenti konuldu. Üzerine 100µl kalibratörlerden ve hasta örneklerinden eklendi ve ELİSA plağı 37 derecede 60 dk enkübe edildi. Bağlanmamış materyalin ayrılması için çukurlar yıkandı. Bağlanmış antikorları gösterebilmek için yıkama işleminden sonra renk reaksiyonu veren anti-IgG (enzim konjugatı) çukurlara eklendi ve 37 derecede 60 dakika enkübe edildikten sonra tekrar yıkandı. Üçüncü basamakta çukurlara kromojen/ substrat solüsyonu eklenerek 20 dakika oda sıcaklığında enkübe edildi. Ardından durdurma (stop) solusyonu ile reaksiyon durduruldu. Oluşan renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü, 45 nm dalga boyunda yapıldı. Antijene karşı gelişmiş olan antikor konsantrasyonu kit prosedürüne göre değerlendirildi.

**Anti-HBs antikor düzeyleri:** Anti HBs düzeyleri DIA.PRO® HbsAb kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. DIA.PRO® HbsAb kiti için cut off değer 10 IU/ml idi. Literatürde yapılan çalışmalarda da koruyucu minimum antikor konsantrasyonu olarak 10 IU/ml kullanılmıştır (65, 97, 98).

**Anti-difteri antikor düzeyleri:** Anti-difteri IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Diphtheria Toxoid IgG Antibody kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. Diphtheria Toxoid IgG Antibody ELISA yöntemi ile ölçülebilen en düşük değer 0,01 IU/ml düzeyindedir. Literatürde koruyuculuk değeri olarak 0,01-0,1 IU/ml arası parsiyel korumanın sağlandığı ve >0,1 IU/ml değerlerinin tam koruyuculuk sağladığı belirtilmiştir (99).

**Anti-tetanoz antikor düzeyleri:** Anti-tetanoz IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Tetanus Toxoid IgG Antibody kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. Literatürde koruyuculuk değeri olarak 0,01-0,1 IU/ml arası parsiyel korumanın sağlandığı ve >0,1 IU/ml değerlerinin tam koruyuculuk sağladığı belirtilmiştir (100). Ancak kit prosedürüne göre 0,1 IU/ml'nin altının negatif olarak değerlendirilmesi önerildiği için en düşük koruyucu değer 0,1 IU/ml kabul edildi.

**Anti-boğmaca antikor düzeyleri:** Anti-tetanoz IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Bordetella pertussis IgG Antibody kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. IMMUNOLAB® Bordetella pertussis IgG ELİSA yöntemi ile 20 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

**Anti-kızamık antikor düzeyleri:** Anti-kızamık IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Measles IgG Antibody ELISA kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. IMMUNOLAB® Measles IgG ELİSA yöntemi ile 10 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

**Anti-rubella antikor düzeyleri:** Anti-rubella IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Rubella IgG Antibody ELISA kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. IMMUNOLAB® Rubella IgG ELİSA yöntemi ile 10 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

**Anti-kabakulak antikor düzeyleri:** Anti-kabakulak IgG düzeyleri IMMUNOLAB® Mumps IgG Antibody ELISA kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. IMMUNOLAB® Mumps IgG ELİSA yöntemi ile 10 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

**Anti-suçiçeği antikor düzeyleri:** Anti-varicella zoster IgG düzeyleri IMMUNOLAB® VZV IgG Antibody ELISA kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile değerlendirildi. IMMUNOLAB® VZV IgG ELİSA yöntemi ile 10 IU/ml'nin altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

**Anti-hepatit A antikor düzeyleri:** Hepatit A antikor düzeyleri DIA.PRO® HAV IgG kiti kullanılarak ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile kalitatif olarak değerlendirildi.

### 3.4 İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, aşı öncesi-sonrası değerlendirmelerde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

Araştırma Haziran 2009'da İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul dosya no: 2009/1855).

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza lösemi, lenfoma, solid tümör nedeni ile kemoterapi almış ve/veya kök hücre transplantasyonu uygulanmış 80 hasta alındı. Olguların 28'i ALL, 4'ü AML, 18'i HH, 3'ü NHL, 6'sı Wilms tümörü, 4'ü nöroblastom (NBL), 3'ü rabdomiyosarkom (RMS), 1'i Ewing sarkom nedeni kemoterapi almış ve 13'üne KHT uygulanmış idi. Hastaların gruplara göre dağılımı tablo 4.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1 Hastaların gruplara göre dağılımı**

TANI	Lösemi Grubu (n:32)		Solid Tümör Grubu (n:35)		KHT Grubu (n:13)	
	n	%	n	%	n	%
ALL	28	%87,50				
AML	4	%12,50				
EWING			1	% 2,90		
HH			18	%51,40		
NBL			4	%11,40		
NHL			3	% 8,60		
RMS			3	% 8,60		
WILMS			6	%17,10		
KHT					13	% 100,00

### 4.1 Hastaların Genel Dağılımı

Çalışmaya alınan 80 hastanın yaşları median 12,58 (7,17-16) yaş, tanı yaşı median 8 (4,31-11,69) yaş, tedavi bitiminden itibaren geçen süre median 14 (10-28) ay idi. Hastaların 50 (%62,5)'si erkek, 30 (%37,5)'u kız idi.

Lösemi grubunun yaşları median13,46 (9,17-16,75) yıl idi. Hastaların 20 (%62,5)'si erkek, 12 (%37,5)'si kız idi. Tanı yaşı median 6,33 (4,5-12) yıl iken, KT bitiminden itibaren geçen süre 11 (7,25-56,5) ay idi.

Solid tümör grubunun yaşları median 9,42 (6,17-15,25) yıl idi. Hastaların 22 (%62,9)'si erkek, 13 (%37,1)'si kız idi. Tanı yaşı median 8,17 (3,61-11,21) yıl iken, KT bitiminden itibaren geçen süre 14 (10-20) ay idi.

KHT grubunun yaşları median 10 (6,29-13,79) yıl idi. Hastaların 8 (%61,5)'i erkek, 5 (%38,5)'i kız idi. Tanı yaşı median 9 (4,38-11,55) yıl iken, Nakilden itibaren geçen süre 18 (15-26,5) ay idi (Tablo 4.2).

Lösemi, solid tümör ve kök hücre transplantasyonu grupları, hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren (KHT grubu için nakil sonrası) geçen süre açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel açıdan anlamlı fark (p:0,055, p:0,966, p: 0,936 ve p:0,185) bulunmadı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2 Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, tanı yaşı ve kemoterapi (KT) bitiminden itibaren geçen süre açısından dağılımı.**

	<b>Lösemi Grubu</b>	<b>Solid Tümör Grubu</b>	<b>KHT Grubu</b>	<b>P</b>
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	13,46 (9,17-16,75)	9,42 (6,17-15,25)	10 (6,29-13,79)	0,055
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Erkek</b>	20 (%62,5)	22 (%62,9)	8 (%61,5)	0,996
<b>Kız</b>	12 (%37,5)	13 (%37,1)	5 (%38,5)	
<b>Tanı Yaşı (Yıl)</b>	8,17 (3,61-11,21)	6,33 (4,5-12)	9 (4,38-11,55)	0,936
<b>KT sonrası süre(ay)</b>	11 (7,25-56,5)	14 (10-20)	18 (15-26,5)	0,185

## 4.2 İnaktive-Toksoid Aşı Yanıtlarının Değerlendirilmesi

### 4.2.1 Difteri Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hastanın anti-difteri antikor düzeyleri incelendi. Hastaların tamamı negatif kabul edilen 0,01 IU/ml değerinin üzerindeydi. Ancak literatürde ve kit prosedüründe 0,01-0,1 IU/ml arasındaki değerler parsiyel koruma,  $\geq 0,1$  IU/ml tam koruyuculuk olarak belirtilmiştir. Anti-difteri antikor titreleri 0,01-0,1 IU/ml arasında olan hastalara rapel önerilmekteydi. 22/80 (%27,5) hastanın antikor seviyesi parsiyel korumayı işaret eden aralıkta idi. Bu hastaların 18'ine yaşına uygun olarak DaBT veya DT aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, KHT grubundan GvHD geçirmiş 2 hastanın immunsupresif tedavileri kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılama yapılamadı. Aşı uygulanan 18 hastanın tamamının 1 ay sonrasında bakılan anti-difteri IgG seviyeleri tam koruyucu düzeylerdeydi. Aşılama sonrası toplamda, lösemi grubunda 30/32 (%93,7), solid tümör grubunda 35 (%100),

KHT grubunda 11/13 (%84,6), tüm grupta 77/80 (%96,2) hasta difteriye karşı tam koruyuculuğa sahipti.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi anti-difteri antikor pozitiflik oranları ile aşı uygulanan hastaların aşı sonrası antikor pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,196$ ) (Tablo 4.3 ve tablo 4.4).

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının difteri koruyuculuk oranları tablo 4.3 ve tablo 4.4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3: Grupların difteri aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti Difteri IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	$\geq 0,1$ IU/ml	23	71,90	28	80,00	7	53,80	$p=0,196$
	$0,01-0,1$ IU/ml	9	28,10	7	20,00	6	46,20	$\chi^2:3,26$
Aşı sonrası (N:18)	$\geq 0,1$ IU/ml	7	100,0	7	100,0	4	100,0	
	$0,01-0,1$ IU/ml	0	0	0	0	0	0	

Aşı yapılan tüm hastaların (n:18) aşı sonrası median anti-difteri antikor titreleri tüm grubun (N:80) aşı öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.4).

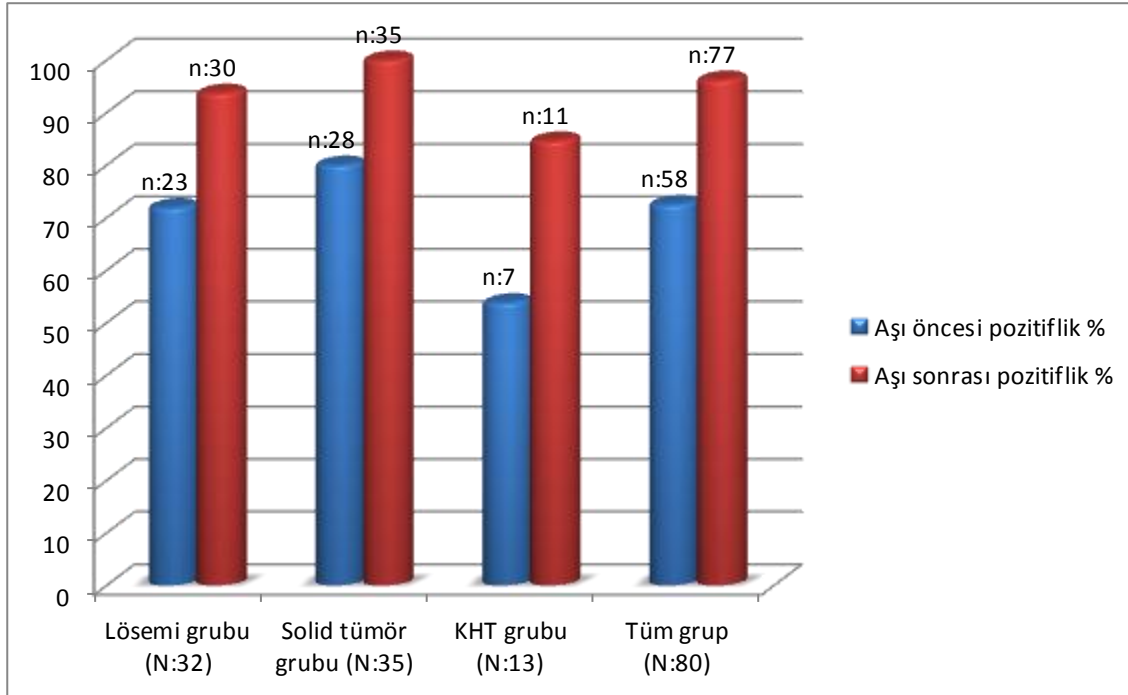
Lösemi ve solid tümör grubunda aşı uygulanan hastaların aşı sonrası anti-difteri antikor titreleri, aşı öncesi tüm grubun median değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p_{\text{lösemi}}=0,017$ ,  $p_{\text{solid}}=0,018$ ) (Tablo 4.4).

KHT grubundaki tüm hastaların aşı öncesi anti-difteri antikor titreleri ile aşı yapılan hastaların aşı sonrası median anti-difteri antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,066$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-difteri antikoru titreleri**

Anti Difteri IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P	
Aşı öncesi (N:80)	Median (IQR) 0,37 (0,08-0,76)	0,58 (0,26-1)	0,13 (0,07-0,95)	0,39 (0,09-1)	0,059	
	<b>0,01-0,1 IU/ml</b>	9/32 (28,1%)	7/35 (20,0%)	6/13 (46,2%)	22/80 (27,5%)	0,196
Aşı sonrası (N:18)	Median (IQR) 1 (1-1)	0,78 (0,39-1)	1 (0,81-1)	1 (0,69-1)	0,162	
	<b>0,01-0,1 IU/ml</b>	0/7(0,%)	0/7 (0,0%)	0/4 (0,0%)	0/18 (0%)	-
Z	<b>-2,38</b>	<b>-2,37</b>	-1,84	<b>-3,74</b>	0,066	
P	<b>0,017</b>	<b>0,018</b>		<b>0,0001</b>		

3 grubun aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası, koruyuculuk oranları şematik olarak şekil 4.1’de gösterilmiştir.

**Şekil 4.1: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-difteri IgG tam koruyuculuk oranları**

#### 4.2.2 Tetanoz Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-tetanoz antikoru açısından incelendiğinde 64 (%80) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen ( $\geq 0,1$  IU/ml) değerinin üzerindeydi. Antikor düzeyi 0,1 IU/ml'nin altında olan 16/80 (%20) hastanın 13'üne yaşına uygun olarak DaBT veya DT olarak uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, KHT grubundan GvHD geçirmiş 1 hastanın immunsupresif tedavileri kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılama yapılamadı. Hastaların aşılama 1 ay sonra serum anti-tetanoz IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı uygulanan 13 hastanın tamamı 1. ayda koruyucu düzeyde antikor titresine ulaştı. Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 30/32 (%93,7), solid tümör grubunda 35 (%100), KHT grubunda 12/13 (%92,3), tüm grupta 77/80 (%96,2) hasta tetanoza karşı tam koruyuculuğa sahipti.

KHT grubunun aşı öncesi tetanoz koruyuculuk oranı lösemi ve solid tümör gruplarından anlamlı olarak düşük idi ( $p=0,004$ ) (Tablo 4.5 ve tablo 4.6).

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı sonrası tetanoz koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.5 ve tablo 4.6'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5: Grupların tetanoz aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti Tetanoz IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	<b>Negatif</b>	5	15,60	4	11,40	7	53,80	$\chi^2:11,30$ <b>p=0,004</b>
	<b>Pozitif</b>	27	84,40	31	88,60	6	46,20	
Aşı sonrası (N:13)	<b>Pozitif</b>	3	100,00	4	100,00	6	100,00	
	<b>Negatif</b>	0	0	0	0	0	0	

Aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-tetanoz antikor titreleri, tüm grubun aşı öncesi değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.6).

Lösemi ve solid tümör grubunun, aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-tetanoz antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p_{\text{lösemi}}=0,109$  /  $p_{\text{solid}}=0,068$ ) (Tablo 4.6).

KHT grubunda aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-tetanoz antikoru titreleri, grubun aşı öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,028$ ) (Tablo 4.6).

3 grubun aşı öncesi, aşı sonrası toplamda tetanoza karşı koruyuculuk oranları şematik olarak şekil 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6: Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-tetanoz antikoru titreleri**

Anti Tetanoz IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	p
Aşı öncesi (N:80)	Median(IQR) 0,50(0,15-1,4)	0,88 (0,34-4)	0,08 (0,04-0,36)	0,6 (0,14-1,75)	<b>0,001</b>
Negatif	5/32 (15,6%)	4/35 (11,4%)	7/13 (53,8%)	16/80 (27,5%)	<b>0,004</b>
Aşı sonrası (N:13)	Median(IQR) 1,85 (1,6-5)	2,06 (0,36-3,83)	1,54 (0,8-3,05)	1,85 (0,9-3,65)	0,733
Negatif	0/3(0,%)	0/4 (0,0%)	0/6 (0,0%)	0/13 (0%)	-
Z	-1,60	-1,83	<b>-2,20</b>	<b>-3,18</b>	
P	0,109	0,068	<b>0,028</b>	<b>0,001</b>	

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarında aşı uygulanan hastaların aşı sonrası anti-tetanoz antikoru titreleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,733$ ) (Tablo 4.6).

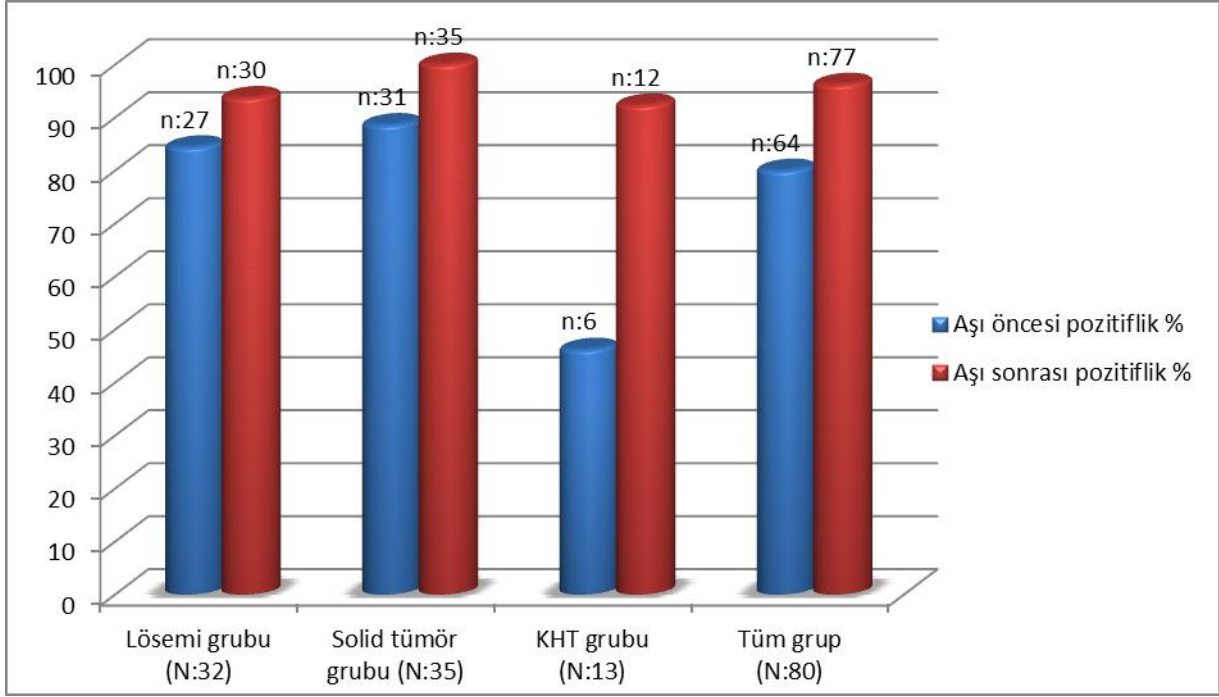
KHT grubunun aşı öncesi median anti-tetanoz antikoru titreleri lösemi ve solid tümör gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,049$ ,  $p=0,014$ ), Solid tümör grubunun aşı öncesi anti-tetanoz antikoru titreleri lösemi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7: Grupların aşı öncesi median anti-tetanoz antikoru titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması**

Dunn’s Çoklu Karşılaştırma	Aşı öncesi
Lösemi Grubu / Solid Tümör Grubu	<b>0,049</b>
Lösemi Grubu / KHT Grubu	<b>0,014</b>
Solid Tümör Grubu / KHT Grubu	<b>0,0001</b>



**Şekil 4.2: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-tetanoz IgG pozitiflik oranları**



#### 4.2.3 Boğmaca Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hastanın anti-boğmaca antikor düzeyleri incelendi. Hastaların 39 (%48,8)'u koruyucu kabul edilen 20 IU/ml değerinin üzerindeydi. 41 (%51,3) hastanın antikor seviyesi bu değer altında idi. Rutin kullanımda boğmaca aşısının tekli formu olmadığından difteri, tetanoz ve IPV ile kombine formu tercih edildi. 7 yaşından küçük 6 hasta DaBT-IPV-Hib (PENTAXİM®, Sanofi Pasteur) ile aşılandı. 7 yaşının üzerindeki hastalar için Sağlık Bakanlığı aşı takviminde 2011 yılından önce asellüler boğmaca aşısı rutinde olmadığı için, hastalara erişkin DaBT-IPV (ADACELL POLİO®, Sanofi Pasteur) aşısının yapılması önerildi. Aşının teminini sağlayan 16 hastaya DaBT-IPV aşısı uygulandı. Ocak 2011'de çalışmaya alınan 7-13 yaş arası 2 hastaya difteri-asellüler boğmaca-tetanoz aşısı (TETRAXİM®, Sanofi Pasteur) uygulandı. Asellüler boğmaca aşısı yapılan 24 hastanın 16 (%66,6)'sında 1 ay sonrasında bakılan anti-boğmaca IgG seviyeleri koruyucu düzeye yükseldi. Aşı uygulanmayan 1 hastanın izleminde anti-boğmaca antikorları pozitifleşti. Hastanın bir süre öncesinde boğmaca benzeri şikayetlerinin olduğu birkaç haftada kendiliğinden düzeldiği öğrenildi. Hastanın boğmacayı doğal geçirdiği kanısına varıldı. Boğmaca sonrası antikor düzeyleri, aşılananlar grubunda değerlendirildi. Aşılama sonrası,

toplamda, lösemi grubunda 21/32 (%65,6), solid tümör grubunda 27/35 (%77,1), KHT grubunda 7/13 (%53,8), tüm grupta 55/80 (%68,7) hasta boğmacaya karşı koruyuculuğa sahip idi.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı sonrası toplamda boğmacaya karşı koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.8 ve tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası boğmaca koruyuculuk oranları arasında ve median antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p_{oran}=0,599$ ,  $p_{oran}=0,817$  /  $p_{titre}>0,05$ ) (Tablo 4.8, tablo 4.9)

**Tablo 4.8: Grupların asellüler boğmaca aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti Boğmaca IgG	Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu			
	n	%	n	%	n	%		
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	17	53,10	16	45,70	8	61,50	$\chi^2:1,02$
	Pozitif	15	46,90	19	54,30	5	38,50	$p=0,599$
Aşı sonrası (N:25)	Negatif	3	33,30	4	33,30	2	50,00	$\chi^2:0,40$
	Pozitif	6	66,70	8	66,70	2	50,00	$p=0,817$

Tüm grupta aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-boğmaca antikor titreleri, grubun aşı öncesi median antikor değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.9).

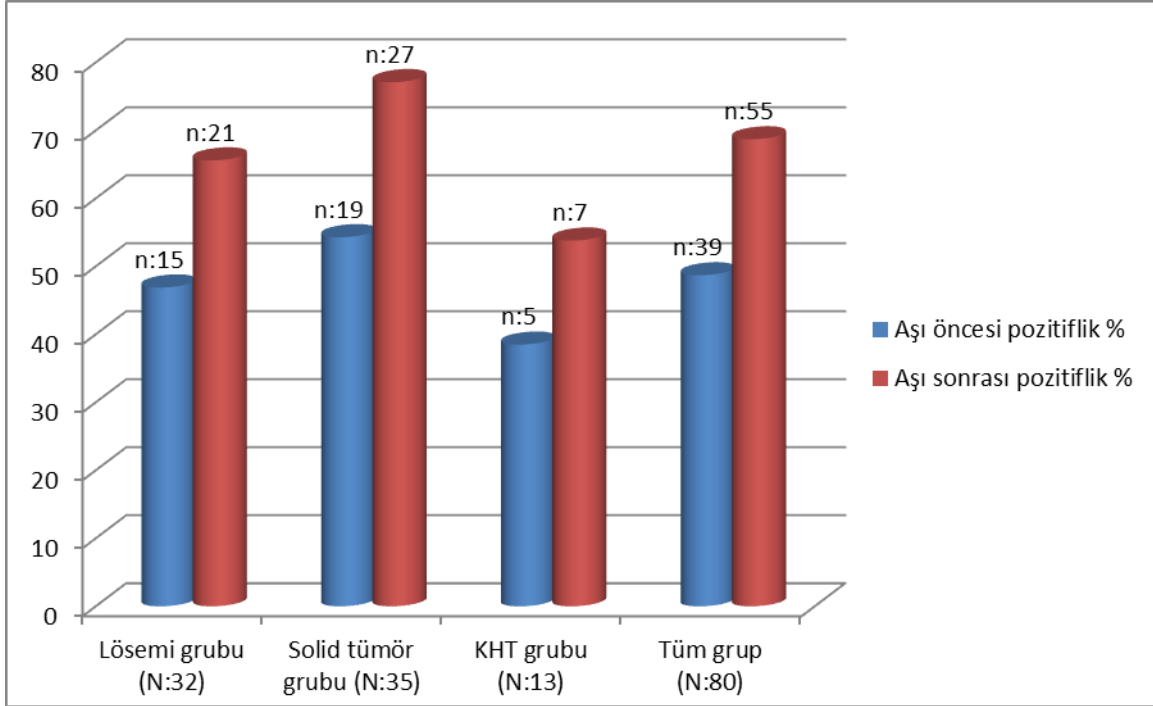
Lösemi ve solid tümör grubunda aşı uygulanan hastaların aşı sonrası anti-boğmaca antikor titreleri, grupların aşı öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p_{lösemi}=0,021$  /  $p_{solid}=0,002$ ) (Tablo 4.9).

KHT grubunun aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-boğmaca antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,068$ ) (Tablo 4.9).

3 grubun aşı öncesi, aşı sonrası toplamda boğmacaya karşı koruyuculuk oranları şematik olarak şekil 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.9: Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-boğmaca antikorları titreleri**

Anti Boğmaca IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	p
<b>Aşı öncesi (N:80)</b>	<b>Median (IQR)</b> 16,5 (6,5-140,2)	23 (10-68)	13 (7,5-56,5)	18,5 (9,25-84)	0,531
<b>Negatif</b>	17/32 (53,1%)	16/35 (45,7%)	8/13 (61,5%)	41/80 (51,3%)	0,599
<b>Aşı sonrası (N:25)</b>	<b>Median (IQR)</b> 23,5 (12,5-83,2)	107 (14,5-150)	20,5 (8,5-84,2)	51,5 (14-123,2)	0,244
<b>Negatif</b>	3/9 (33,3%)	4/12 (33,3%)	2/4 (50%)	9/25 (36%)	0,817
<b>Z</b>	<b>-2,31</b>	<b>-3,06</b>	-1,83	<b>-4,19</b>	
<b>P</b>	<b>0,021</b>	<b>0,002</b>	0,068	<b>0,0001</b>	

**Şekil 4.3: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-boğmaca IgG pozitiflik oranları**

#### 4.2.4 Hepatit B Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta hepatit B antikorları (anti HBs) açısından incelendiğinde 39 (%48,7) hastanın antikorları koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. Antikor düzeyi 10 IU/ml'nin altında olan 41 (%51,3) hastanın 38'ine 0,5 ml hepatit B aşısı IM olarak

uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, KHT grubundan GvHD geçirmiş 1 hastanın immunsupresif tedavisinin kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılanamadı. Hastaların aşidan 1 ay sonra serum anti HBs düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 38 hastanın 16 (%42,1)'sında 1 ay sonra bakılan anti HBs titreleri negatif (<10 IU/ml), 22 (%57,9)'sinde pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Anti HBs'si negatif olan 16 hastaya 2. doz hepatit B aşısı uygulandı ve 1 ay sonra anti HBs tayini tekrarlandı. 2. doz hepatit B aşısı uygulanan 16 hastanın tamamı 1. ayda koruyucu düzeyde antikor titresine ulaştı. Toplamda, lösemi grubunda 30/32(%93,7), solid tümör grubunda 35 (%100), KHT grubunda 12/13 (%92,3), tüm grupta 77/80 (%96,2) hastada hepatit B'ye karşı koruyuculuk sağlandı.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının hepatit B koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.10 ve tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası anti HBs pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,108$ ,  $p=0,807$ ) (Tablo 4.10).

Tüm grupta aşı sonrası anti HBs median titreleri aşı öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,0001$ ). 2. aşı sonrası 16 hastanın anti HBs titreleri, 38 hastanın 1. aşı sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.10 Grupların hepatit B aşısı öncesi, 1. aşı ve 2. aşı sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti HBs		Lösemi Grubu		SolidTümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	20	62,50	14	40,00	7	53,80	$\chi^2:3,43$
	Pozitif	12	37,50	21	60,00	6	46,20	$p=0,108$
1.aşı sonrası (N:38)	Negatif	8	44,40	5	35,70	3	50,00	$\chi^2:0,43$
	Pozitif	10	55,60	9	64,30	3	50,00	$p=0,807$
2. aşı sonrası (N:16)	Pozitif	8	100	5	100,0	3	100,0	
	Negatif	0	0	0	0	0	0	

Lösemi ve solid tümör grubunun 1. ve 2. aşı sonrası median anti HBs titreleri aşı öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p_{\text{lösemi1}}=0,002$ ,  $p_{\text{lösemi2}}=0,011$  /  $p_{\text{solid1}}=0,008$ ,  $p_{\text{solid2}}=0,039$ ). 2. aşı sonrası median anti HBs titreleri 1. aşı sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p_{\text{solid}}=0,012$  /  $p_{\text{lösemi}}=0,039$ ) (Tablo 4.11).

KHT grubundaki hastaların aşı öncesi (n:13), 1. aşı sonrası (n:6) ve 2. aşı sonrası (n:3) median anti HBs titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,061$ ) (Tablo 4.11).

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası median anti HBs titreleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p_{1.\text{aşı}}=0,856$ ,  $p_{2.\text{aşı}}=0,349$ ). Solid tümör grubunun 1. Ve 2. aşı sonrası anti HBs titreleri lösemi grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,006$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

3 grubun aşı öncesi, aşı uygulanan hastaların 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası koruyuculuk oranları şematik olarak şekil 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası median anti HBs titreleri**

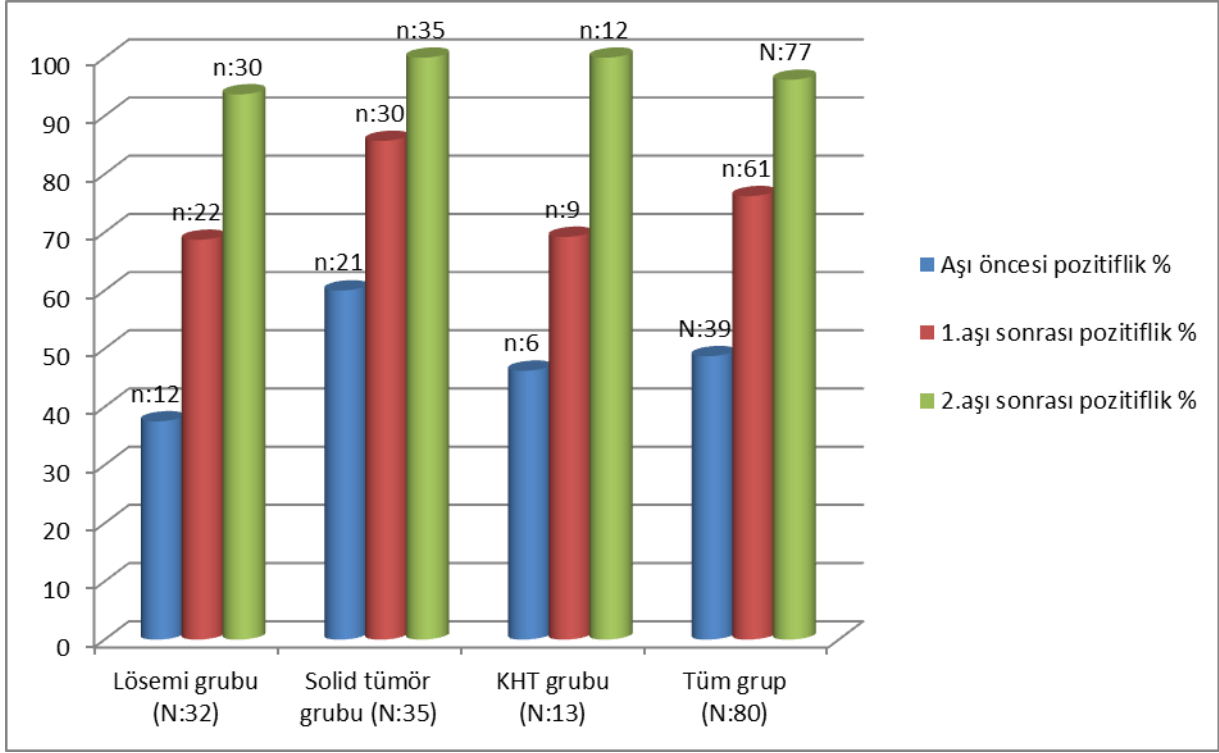
AntiHBs		Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P
Aşı öncesi (N:80)	Median (IQR)	0 (0-24,75)	24 (2-96)	9 (0-100)	6 (0-95)	<b>0,019</b>
	Negatif	20/32 (62,5%)	14/35 (%40)	7/13 (%53,8)	41/80 (%51,3)	
1. aşı sonrası (N:38)	Median (IQR)	41 (0-100)	100 (0-100)	50,5 (0-100)	57 (0-100)	0,856
	Negatif	8/18(44,4%)	5/14 (35,7%)	3/6 (50,0%)	16/38 (%42,1)	
2.aşı sonrası (N:16)	Median (IQR)	99 (58-100)	100 (82-100)	100 (100-100)	100 (85-100)	0,349
	Pozitif	8/8(%100)	5/5 (%100)	3/3 (%100)	16/16 (%100)	
Fr		<b>15,08</b>	<b>10,00</b>	5,60	<b>30,47</b>	
P		<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	0,061	<b>0,0001</b>	

**Tablo 4.12 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti HBs titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması**

<b>Dunn's Çoklu Karşılaştırma</b>	<b>Lösemi Grubu</b>	<b>Solid Tümör Grubu</b>	<b>Tüm Grup</b>
<b>Aşı öncesi / 1. aşı sonrası</b>	<b>0,002</b>	<b>0,008</b>	<b>0,0001</b>
<b>Aşı öncesi / 2. aşı sonrası</b>	<b>0,011</b>	<b>0,039</b>	<b>0,0001</b>
<b>1. aşı sonrası / 2.aşı sonrası</b>	<b>0,012</b>	<b>0,039</b>	<b>0,0001</b>

<b>Dunn's Çoklu Karşılaştırma</b>	<b>Aşı öncesi</b>
<b>Lösemi Grubu / Solid Tümör Grubu</b>	<b>0,006</b>
<b>Lösemi Grubu / KHT Grubu</b>	0,096
<b>Solid Tümör Grubu / KHTGrubu</b>	0,698

**Şekil 4.4: Grupların aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası toplamda anti HBs pozitiflik oranları**



#### 4.2.5 Hepatit A Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta hepatit A antikorunu açısından kalitatif olarak incelendiğinde 29 (%36,3) hastanın antikorunu pozitif, 51 (%63,8) hastanın antikorunu negatif saptandı. Antikorları negatif olan 41 hastaya hepatit A aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, 3 hastanın planlanan aşılama zamanı çalışma süresinin sonrasına denk geldiği için, 1 hasta çalışma süresi içinde relaps olduğu için aşılanamadı. Solid tümör grubunda 3 hasta, KHT grubundan 1 hasta takibini aksattığı için aşılanamadı. Hastaların aşıdan 1 ay sonra serum anti- HAV IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 41 hastanın 40 (%97,6)'ında 1. ayda anti-HAV IgG pozitif saptandı. KHT grubundan 1 hasta aşı sonrası koruyucu antikor oluşturamaması nedeni ile tekrar aşılandı. 1 ay sonra kontrol anti-HAV IgG pozitif bulundu. Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 26/32 (%81,25), solid tümör grubunda 31/35 (%88,5), KHT grubunda 13 (%100), tüm grupta 70/80 (%87,5) hasta hepatit A'ya karşı koruyuculuğa sahip idi.

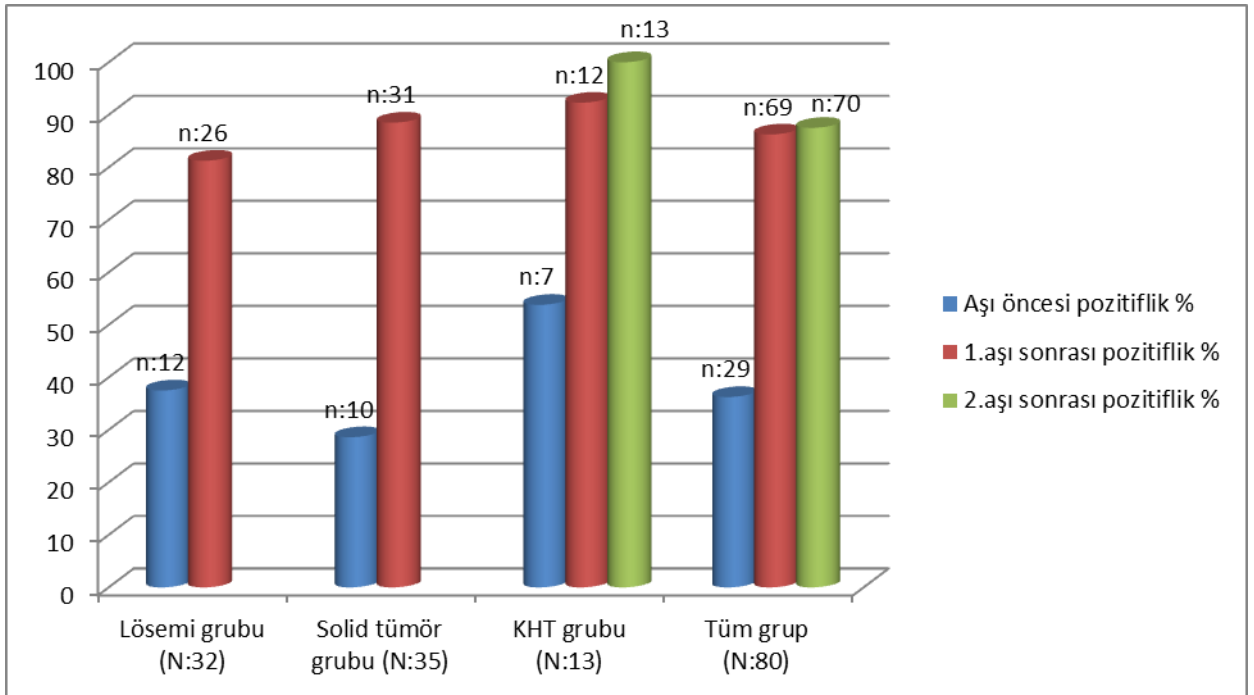
Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası hepatit A koruyuculuk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,265$ ,  $p=0,055$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13: Grupların hepatit A aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti HAV IgG	Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu			
	n	%	n	%	n	%		
Aşı öncesi	Negatif	20	62,50	25	71,40	6	46,20	$\chi^2:2,66$
	Pozitif	12	37,50	10	28,60	7	53,80	$p=0,265$
1.aşı sonrası	Negatif	0	0,000	0	0,000	1	16,70	$\chi^2:5,98$
	Pozitif	14	100,0	21	100,00	5	83,30	$p=0,055$
2.aşı sonrası	Pozitif	0	0	0	0	1	100,00	
	Negatif	0	0	0	0	0	0	

3 grubun aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların toplamda aşı sonrası anti HAV IgG pozitiflik oranı şematik olarak şekil 4.5’de gösterilmiştir.

**Şekil 4.5: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-HAV IgG pozitiflik oranları**





### 4.3 Canlı-Attenüe Aşı Yanıtlarının Değerlendirilmesi

#### 4.3.1 Kızamık Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-kızamık antikoru açısından incelendiğinde 29 (%36,3) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. 51 (%63,8) hastanın anti-kızamık antikoru <10 IU/ml idi. 51 hastanın 36'sına kızamık aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, 2 hasta çalışma süresi içinde relaps olduğu için, 2 hasta tedavi sonrası 1 yılını doldurmadığından aşılanamadı. Solid tümör grubunda 1 hasta düzenli takibe devam etmediğinden, 2 hasta tedavi sonrası 1 yılı doldurmadığı için aşılanamadı. KHT grubundan 3 hasta, nakil sonrası 2 yıl dolmadığı için, 1 hasta takibini aksattığı için, GvHD geçirmiş 2 hastanın immunsupresif tedavisinin kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılanamadı. Hastaların aşıdan 1 ay sonra serum anti-kızamık IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 36 hastanın 7 (%19,4)'sinde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 29 (%80,6)'unda pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kızamık antikoru negatif olan 7 hastaya 2. doz kızamık aşısı uygulandı ve 1 ay sonra anti-kızamık IgG tayini tekrarlandı. 2. doz kızamık aşısı yapılan 7 hastanın 4 (%57,1)'ünde koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. 3 hasta 2 kez kızamık aşısı uygulanmasına rağmen koruyucu antikor yanıtı elde edilemedi. Hastalara 3. kez kızamık aşısı uygulandı, ancak antikor yanıtlarının değerlendirilme zamanı çalışma bitiminin sonrasına denk geldiği için sonuçlarına yer verilemedi. Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 25/32 (%78,1), solid tümör grubunda 31/35 (%88,5), KHT grubunda 7/13 (%46,1), tüm grupta 62/80 (%77,5) hasta kızamığa karşı koruyuculuğa sahip idi.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve sonrası kızamık koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.14 ve tablo 4.15'de gösterilmiştir.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı yapılan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası kızamık antikoru pozitiflik oranları arasında ve median antikor titreleri arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,146$ ,  $p=0,163$ ,  $p=0,388$ ,  $p_{titre}>0,05$ ) (Tablo 4.14, tablo 4.15).

**Tablo 4.14: Grupların kızamık aşısı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti Kızamık IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	21	65,60	19	54,30	11	84,60	$\chi^2:3,85$
	Pozitif	11	34,40	16	45,70	2	15,40	p=0,146
1. aşı sonrası (N:36)	Negatif	4	26,70	1	6,300	2	40,00	$\chi^2:3,63$
	Pozitif	11	73,30	15	93,80	3	60,00	p=0,163
2. aşı sonrası (N:7)	Negatif	1	25,00	1	100,0	1	50,00	$\chi^2:1,90$
	Pozitif	3	75,00	0	0,000	1	50,00	p=0,388

Aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası anti-kızamık antikor titreleri aşı öncesi tüm grubun median antikor değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,018, p=0,0001) (Tablo 4.16).

Lösemi ve solid tümör grubunda aşı uygulanan hastaların, aşı sonrası median antikor titreleri, grupların aşı öncesi median antikor değerlerine göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (p<0,05), KHT grubunda aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası median anti-kızamık antikor titreleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (p=0,135) (Tablo 4.15).

3 grubun aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası toplamda koruyuculuk oranları şematik olarak şekil 4.6'da gösterilmiştir.

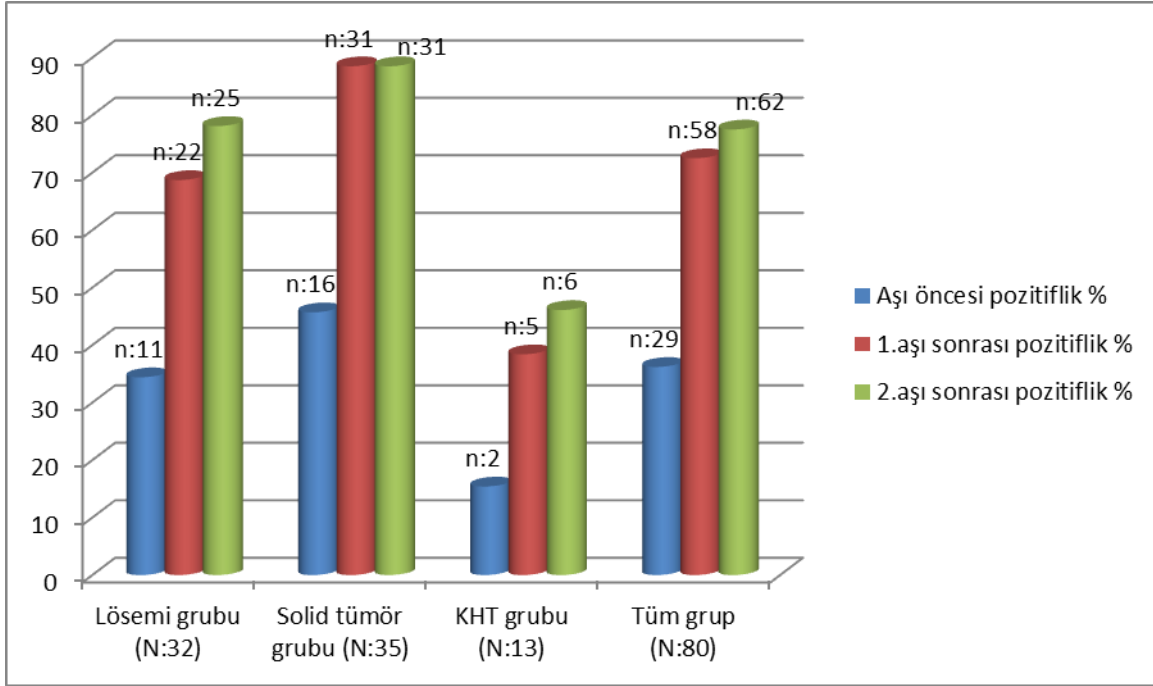
**Tablo 4.15 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası ve 2. aşı sonrası median anti-kızamık antikor titreleri**

Anti Kızamık IgG		Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P
Aşı öncesi (N:80)	Median (IQR)	7,5 (3,25-33,25)	9 (5-39)	5 (4-6)	8 (4-24,5)	0,061
	Negatif	21/32 (65,6%)	19/35 (54,3%)	11/13 (84,6%)	51/80 (63,8%)	0,146
1.aşı sonrası (N:36)	Median (IQR)	35 (8,5-158,75)	116 (18,25-240)	12 (8-26)	32 (12-185)	0,099
	Negatif	4/15(26,7%)	1/16 (6,3%)	2/5 (40,0%)	7/36 (19,4%)	0,163
2.aşı sonrası (N:7)	Median (IQR)	90 (13,25-226)	6 (-) (1 hasta)	15,5 (6,75-19,5)	22 (9-154)	0,191
	Negatif	1/4 (25%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	3/7 (42,9%)	0,388
	Fr	<b>7,60</b>	-	4,00	<b>13,00</b>	
	P	<b>0,022</b>	-	0,135	<b>0,002</b>	

**Tablo 4.16 Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti-kızamık antikör titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması**

Dunn's Çoklu Karşılaştırma	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup
Aşı öncesi / 1.aşı sonrası	0,001	(Z Test) 0,001	(Z Test) 0,043	0,0001
Aşı öncesi / 2. aşı sonrası	0,048			0,018
1. aşı sonrası / 2. aşı sonrası	0,068			0,028

**Şekil 4.6: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-kızamık IgG pozitiflik oranları**



#### 4.3.2 Kızamıkçık (Rubella) Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-rubella antikoru açısından incelendiğinde, 63 (%78,8) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen ( $\geq 10$  IU/ml) değerinin üzerindeydi. Antikor düzeyi 10 IU/ml'nin altında olan 17 (%21,3) hastanın 11'ine kızamıkçık aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 1 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, 1 hasta çalışma süresi içinde relaps olduğu için aşılanamadı. Solid tümör grubunda 2 hasta tedavi sonrası 1 yılı doldurmadığından

aşılamadı. KHT grubundan 1 hasta, nakil sonrası 2 yıl dolmadığı için, GvHD geçirmiş 1 hastanın immunsupresif tedavisinin kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılanamadı. Hastaların aşından 1 ay sonra serum anti-rubella IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 11 hastanın tamamı 1. ayda koruyucu düzeyde antikor titresine ulaştı. Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 30/32 (%93,7), solid tümör grubunda 30/35 (%94,2), KHT grubunda 11/13 (%84,6), tüm grupta 74/80 (%92,5) hasta kızamığa karşı koruyuculuğa sahip idi.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası kızamıkçık koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.17 ve tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi koruyuculuk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,190$ ) (Tablo 4.17, tablo 4.18).

Diğer aşılarından farklı olarak, kızamıkçık aşısı yapılan tüm hastaların median antikor yanıtı, tüm grubun aşı öncesi median antikor değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.17: Grupların kızamıkçık aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

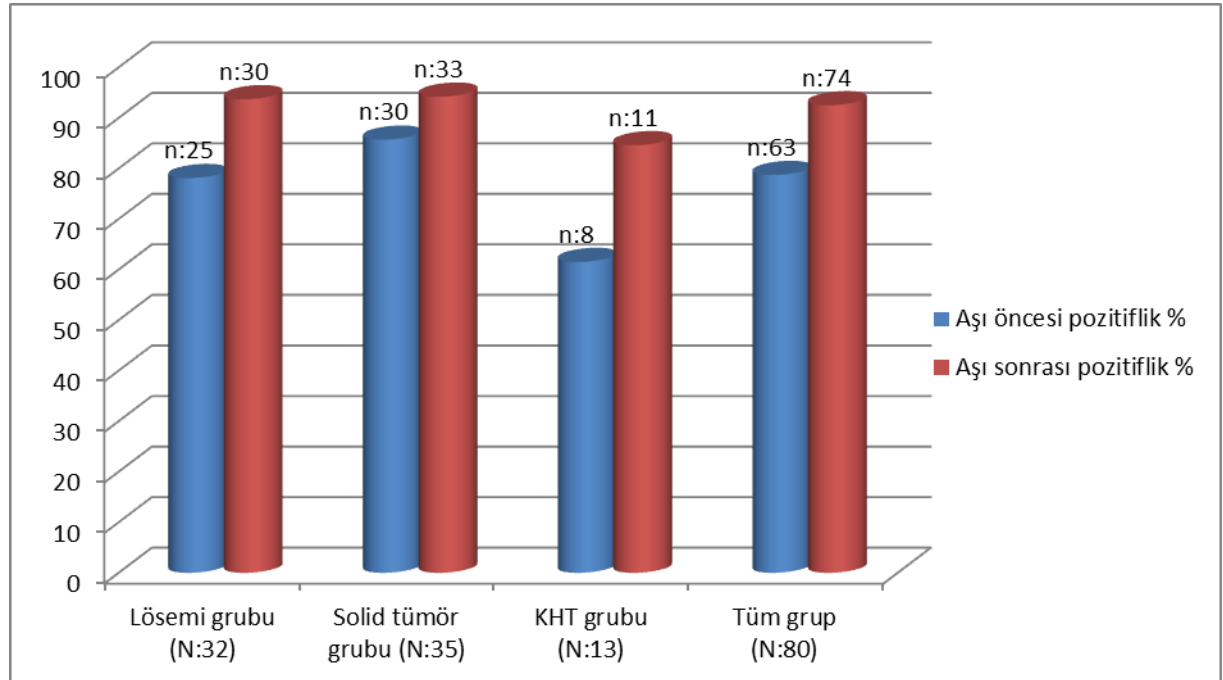
Anti Rubella IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	7	21,90	5	14,30	5	38,50	$\chi^2:3,32$ $p=0,190$
	Pozitif	25	78,10	30	85,70	8	61,50	
Aşı sonrası (N:11)	Pozitif	5	100,0	3	100,0	3	100,0	
	Negatif	0	0	0	0	0	0	

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi, aşı sonrası anti-rubella antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18: Grupların aşı öncesi ve aşı sonrası median anti-rubella antikoru titreleri**

Anti Rubella IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P
<b>Aşı öncesi (N:80)</b>	<b>Median (IQR)</b> 441,5 (34,5-500)	330 (34-500)	35 (3,5-236,5)	292 (32,5-500)	0,064
<b>Negatif</b>	7/32 (21,9%)	5/35 (14,3%)	5/13 (38,5%)	17/80 (21,3%)	0,190
					0,765
<b>Aşı sonrası (N:11)</b>	<b>Median (IQR)</b> 154 (89,5-349)	210 (145-350)	132 (52-440)	154 (132-350)	
<b>Negatif</b>	0/5 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/11 (0%)	-
<b>F</b>	<b>-2,02</b>	-1,60	-1,60	<b>-2,94</b>	
<b>p</b>	<b>0,043</b>	0,109	0,109	<b>0,003</b>	

3 grubun aşı öncesi ve aşı yapılan hastaların aşı sonrası toplamda antikor pozitiflik oranları şematik olarak şekil 4.7’de gösterilmiştir.

**Şekil 4.7: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-rubella IgG pozitiflik oranları**

#### 4.3.3 Kabakulak Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-kabakulak antikoru açısından incelendiğinde 58 (%72,5) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen ( 10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. 22 (%27,5)

hastanın anti-kabakulak antikorunu <10 IU/ml idi. 22 hastanın 16'sına kabakulak aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, 1 hasta çalışma süresi içinde relaps olduğu için aşılanamadı. KHT grubundan 2 hasta nakil sonrası 2 yıl dolmadığı için, GvHD geçirmiş 1 hastanın immunsupresif tedavisinin kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılanamadı. Hastaların aşıdan 1 ay sonra serum anti-kabakulak IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 16 hastanın 3 (%18,8)'inde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 13 (%81,3)'ünde pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kabakulak antikorunu negatif olan 3 hastaya 2. doz kabakulak aşısı uygulandı ve 1 ay sonra anti-kabakulak IgG tayini tekrarlandı. 2. doz kabakulak aşısı yapılan 3 hastada da koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 29/32 (%90), solid tümör grubunda 35 (%100), KHT grubunda 10/13 (%83,3), tüm grupta 74/80 (%92,5) hasta kabakulağa karşı koruyuculuğa sahip idi.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası kabakulak koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.19 ve tablo 4.20'de gösterilmiştir.

KHT grubunda, aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası kabakulak koruyuculuk oranı ve median antikor titreleri lösemi ve solid tümör gruplarından anlamlı olarak düşük bulundu ( $p_{\text{titre-aşı öncesi}}=0,037$ ,  $p_{\text{titre-aşı sonrası}}=0,010$ ) (tablo 4.19, tablo 4.20). Lösemi, solid tümör, KHT gruplarında aşı uygulanan hastaların 1. aşı sonrası kabakulak koruyuculuk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,138$ ) (Tablo 4.19, tablo 4.20).

**Tablo 4.19: Grupların kabakulak aşısı öncesi ve sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti Kabakulak IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	9	28,10	6	17,10	7	53,80	$\chi^2:6,41$ $p=0,040$
	Pozitif	23	71,90	29	82,90	6	46,20	
1. aşı sonrası (N:16)	Negatif	0	0,00	1	16,70	2	50,00	$\chi^2:3,97$ $p=0,138$
	Pozitif	6	100,0	5	83,30	2	50,00	
2.aşı sonrası (N:3)	Pozitif	0	0,00	1	100,0	2	100,0	
	Negatif			0	0	0	0	

**Tablo 4.20: Grupların aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası median anti-kabakulak antikoru titreleri**

Anti Kabakulak IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P
<b>Median (IQR)</b>	78 (8,25-139,25)	71 (26-150)	9 (5-79)	53,5 (9-139,2)	<b>0,03</b>
<b>Aşı öncesi Negatif</b>	9/32 (28,1%)	6/35 (17,1%)	7/13 (53,8%)	22/80 (27,5%)	<b>0,040</b>
<b>1.Aşı sonrası Median (IQR)</b>	142,5 (103-150)	114,5 (67-150)	69 (8-145)	130 (38,2-150)	0,390
<b>Negatif</b>	0/6(0%)	1/6 (16,7%)	2/4 (50,0%)	3/16 (18,8%)	0,138
<b>2.Aşı sonrası Median (IQR)</b>	-	150 (-)	123 (72-145)	150 (96-150)	0,480
<b>Negatif</b>	0/0 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	-
<b>Fr</b>			4,00	5,64	
<b>p</b>			0,135	0,060	

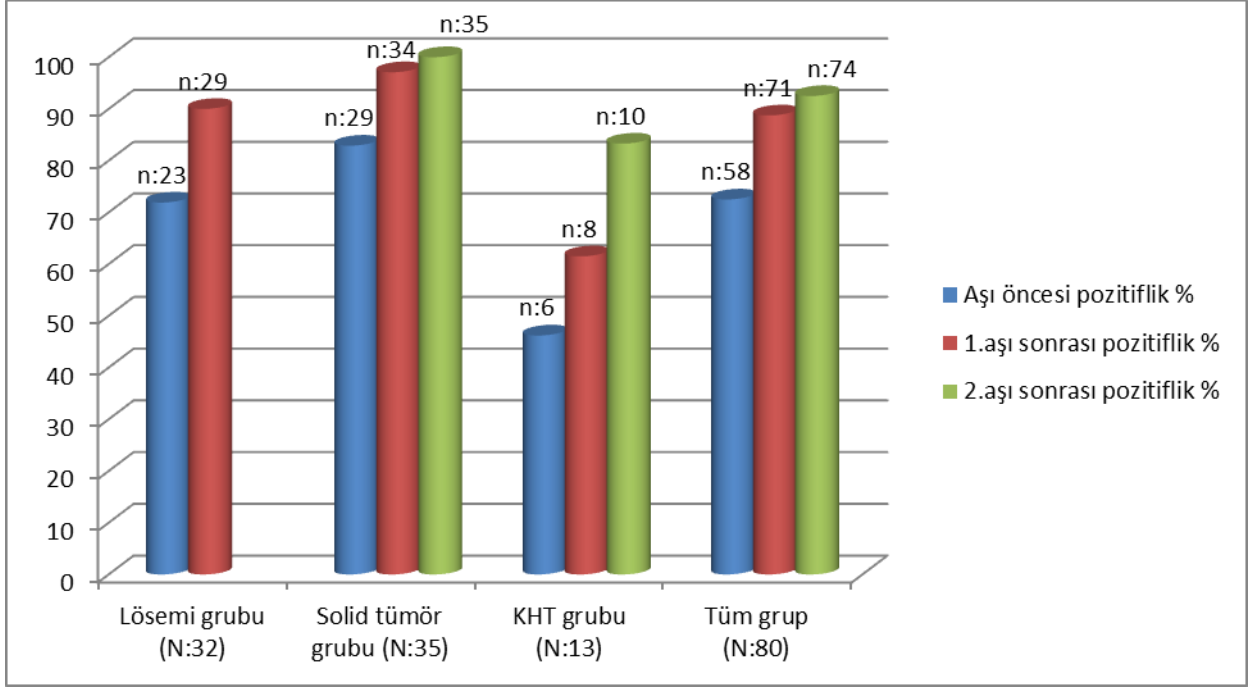
**Tablo 4.21: Grupların aşı öncesi, aşı uygulanan hastaların 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti-kabakulak antikoru titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması**

Dunn's Çoklu Karşılaştırma	Aşı öncesi
Lösemi Grubu / Solid Tümör Grubu	0,454
Lösemi Grubu / KHT Grubu	<b>0,037</b>
Solid Tümör Grubu / KHT Grubu	<b>0,010</b>

Dunn's Çoklu Karşılaştırma	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup
Aşı öncesi / 1.aşı sonrası	(Z Test) <b>0,027</b>	(Z Test) <b>0,043</b>	0,068	<b>0,001</b>
Aşı öncesi / 2.aşı sonrası			0,182	0,109
1.aşı sonrası / 2.aşı sonrası			0,182	0,109

3 grubun aşı öncesi, aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası antikoru pozitiflik oranları şematik olarak şekil 4.8'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.8: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-kabakulak IgG pozitiflik oranları**



#### 4.3.4 Suçiçeği (VZV) Aşısına Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 80 hasta suçiçeği antikorunu açısından incelendiğinde 49 (%61,3) hastanın antikorunu koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. 31 (%38,8) hastanın anti-VZV antikorunu <10 IU/ml idi. 31 hastanın 20'sine kızamık aşısı uygulandı. Lösemi grubundan 2 hasta takibine düzensiz devam ettiği için, 1 hasta çalışma süresi içinde relaps olduğu için, 2 hasta tedavi sonrası 1 yıl süre tamamlanmadığı için aşılanamadı. Solid tümör grubunda 1 hasta takibe düzenli devam etmediği için, 2 hasta tedavi sonrası 1 yılı doldurmadığından aşılanamadı. KHT grubundan 1 hasta takibini aksattığı için, GvHD geçirmiş 2 hastanın immunsupresif tedavisinin kesilmesinden itibaren 6 ay geçtiği ve aşılama zamanı uygun olmadığı için çalışma süresi içerisinde aşılanamadı.

Hastaların aşıdan 1 ay sonra serum anti-VZV IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 20 hastanın 8 (%40) 'inde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 12 (%60)'ında pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kızamık antikorunu negatif olan 8 hastanın 4'üne 2. doz kızamık aşısı uygulandı ve 1 ay sonra anti-VZV IgG tayini tekrarlandı. 2. doz suçiçeği aşısı yapılan 4 hastada da koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. Diğer 4 hastaya 2. kez



suçığı aşı uygulandı, ancak antikor yanıtlarının değerlendirilme zamanı çalışma bitiminin sonrasına denk geldiği için sonuçlarına yer verilemedi.

Aşılama sonrası, toplamda, lösemi grubunda 26/32 (%81,25), solid tümör grubunda 30/35 (%85,7), KHT grubunda 9/13 (%69,2), tüm grupta 65/80 (%81,25) hasta suçığına karşı koruyuculuğa sahip idi.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi, aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası suçığı koruyuculuk oranları ve antikor titreleri tablo 4.22 ve tablo 4.23'de gösterilmiştir.

Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası suçığı koruyuculuk oranları ve median antikor titreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p_{oran1.}=0,726$ ,  $p_{oran2.}=0,073$ ,  $p_{titre}>0,05$ ) (Tablo 4.22 ve tablo 4.23).

Lösemi grubunda, aşı uygulanan hastaların 1. aşı sonrası median anti-VZV titreleri aşı öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Solid tümör grubundaki aşı uygulanan hastaların 1. aşı sonrası median anti-VZV antikor titreleri, grubun aşı öncesi median antikor değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p_{lösemi}=0,018$ ,  $p_{solid}=0,027$ ) (Tablo 4.24).

**Tablo 4.22: Grupların suçığı aşı öncesi ve 1. ve 2. aşı sonrası antikor değerlendirmesi**

Anti-VZV IgG		Lösemi Grubu		Solid Tümör Grubu		KHT Grubu		
		n	%	n	%	n	%	
Aşı öncesi (N:80)	Negatif	13	40,60	12	34,30	6	46,20	$\chi^2:0,64$ $p=0,726$
	Pozitif	19	59,40	23	65,70	7	53,80	
1.aşı sonrası (N:20)	Negatif	1	12,50	6	66,70	1	33,30	$\chi^2:5,24$ $p=0,073$
	Pozitif	7	87,50	3	33,30	2	66,70	
2. aşı sonrası (N:4)	Pozitif	0	0	4	100,0	0	0	
	Negatif	0	0	0	0	0	0	

**Tablo 4.23: Grupların aşı öncesi, 1. ve 2. aşı sonrası median anti-varicella zoster antikor titreleri**

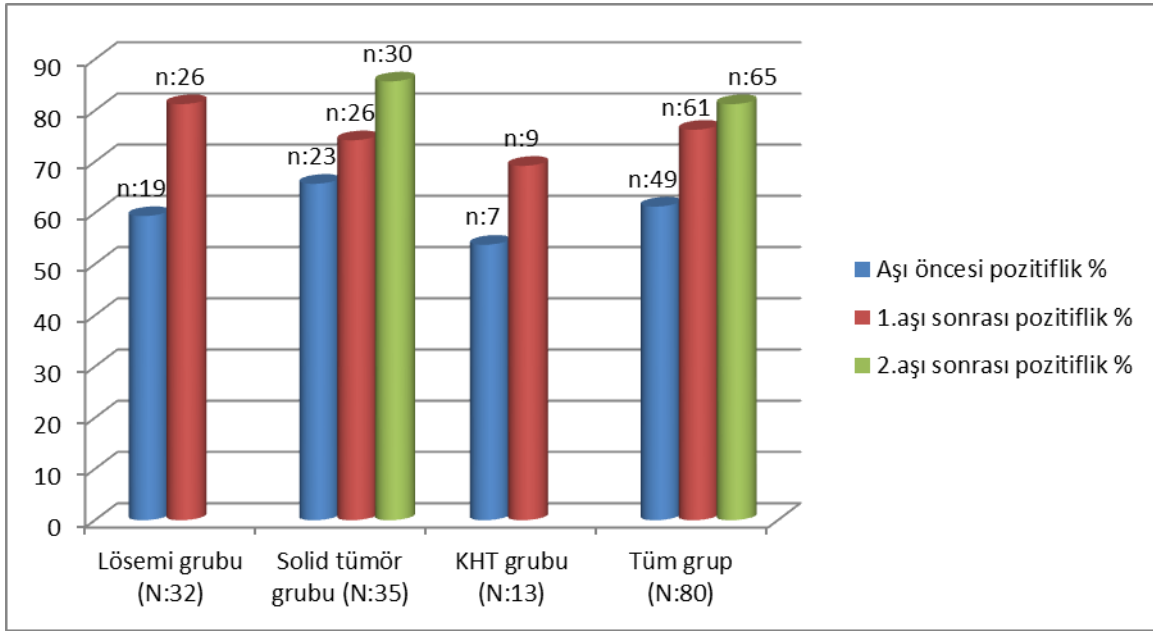
Anti-VZV IgG	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup	P	
<b>Aşı öncesi</b>	<b>Median (IQR)</b>	40 (7,25-150)	54 (5-150)	24 (4,5-94,5)	38 (6-150)	0,471
<b>(N:80)</b>	<b>Negatif</b>	13/32 (40,60%)	12/35 (34,30%)	6/13 (46,20%)	31/80 (38,8%)	0,726
<b>1.aşı sonrası</b>	<b>Median (IQR)</b>	94 (15-150)	6 (5-83,5)	20 (4-150)	18,5 (6-150)	0,314
<b>(N:20)</b>	<b>Negatif</b>	1/8(12,50%)	6/9 (66,70%)	1/3 (33,30%)	8/20 (40%)	0,073
<b>2.aşı sonrası</b>	<b>Median (IQR)</b>	-	150 (65-150)	-	150 (65-150)	
<b>(N:4)</b>	<b>Negatif</b>	0/0 (0%)	0/3 (0%)	0/0 (0%)	0/3 (0%)	-
	<b>Fr</b>		6,00		6,00	
	<b>p</b>		<b>0,049</b>		<b>0,049</b>	

3 grubun aşı öncesi aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası pozitiflik oranları şematik olarak şekil 4.9’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.24: Grupların aşı öncesi, 1. aşı sonrası, 2. aşı sonrası median anti- varicella zoster antikor titreleri açısından birbirleriyle karşılaştırılması**

Dunn’s Çoklu Karşılaştırma	Lösemi Grubu	Solid Tümör Grubu	KHT Grubu	Tüm Grup
<b>Aşı öncesi / 1.aşı sonrası</b>	<b>(Z Test) 0,018</b>	<b>0,027</b>	<b>(Z Test) 0,285</b>	<b>0,001</b>
<b>Aşı öncesi / 2.aşı sonrası</b>		0,102		0,102
<b>1.aşı sonrası / 2.aşı sonrası</b>		0,109		0,109

**Şekil 4.9: Grupların aşı öncesi ve sonrası toplamda anti-VZV IgG pozitiflik oranları**



## 5.TARTIŞMA

Geçen yüzyılda, aşılamanın teşvikine yönelik artan çalışmalar, aşı ile korunabilen hastalıkların önlenmesinde temel rol oynamıştır. Bugün hala tüm dünyada aşılama enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında ana role sahiptir (65).

Çocukluk çağı malignitelerinde sağkalım artmakta olmasına rağmen hastalığın kendisi, uygulanan kemoterapi veya her ikisi birden bağışıklık sisteminde baskılanmaya neden olmaktadır (9,10). Tedavinin başarı ile tamamlanmasından sonra da kanserli hastalarda, bağışıklık sistemindeki baskılanma bir süre daha devam etmektedir (10, 66).

Standart kemoterapi protokollerinin tamamlanmasının sonrasında aşılama ile önceden kazanılmış koruyucu serum antikor konsantrasyonlarının kaybolduğunun veya spesifik antikor konsantrasyonlarının azaldığının belirlenmiş olması kemoterapisi tamamlanan çocukların tekrar aşılanmalarının gerekli olduğunu göstermektedir (12, 14). Ancak aşılamanın zamanı, dozu hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. Lösemi tedavisi almış hastalarda, humoral bağışıklığın yeniden yapılandığı tedavi sonrası 3-6 ay arasında, inaktive aşilar ile aşılama başlanabilmektedir. Solid tümör hastalarında aşılama ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Özellikle bazı solid tümörlerin kemoterapi rejimleri immunsupresif olmamakla birlikte malin hastalıkların ve bunların tedavi protokollerinin farklılığı nedeniyle her bir hastalık için farklı immunizasyon şeması önermenin zorluğu nedeniyle çocukların standart dozlarda kemoterapi ile tedavi edilenler ve yoğun kemoterapi sonrası allojeneik veya otolog KHT ile tedavi edilenler olarak ayrılması ve aşılarının buna göre uygulanması önerilmektedir (12). Çalışmamızda bu grup hastalarda aşılamanın etkinliğinin ve hasta gruplarının aşılarla yanıtındaki farklılıklarının incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza alınan hastaların tanı yaşı median 8 (4,31-11,69) yıl idi. Hastalarımızın tanı sırasındaki yaşları en küçük 4 aylık (ALL), en büyük 17 yaşında (HH) idi. Lösemi grubunun median yaş 8,17 (3,61-11,21) yaş, solid tümör grubunun 6,33 (4,5-12) yaş idi. Kök hücre transplantasyonu grubunun nakil sırasındaki yaşı median 9 (4,38-11,5) yaş idi. Gruplar arasında tanı yaşlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatüre bakıldığında ALL hastalarının en çok 2-6 yaşlar arası zirve yaptığı görülür. Lösemi grubumuzun yaş dağılımı benzer çalışmalarda da bildirilen ortalama yaş grubunun (2-3 yıl) biraz üzerindedir (3,14,68, 69,101, 102).

Hodgkin lenfomaları iki yaşın altında çok seyrek, 9 - 12 yaşlar arasında en sık görülür. Hodgkin dışı lenfomalar <15 yaş çocuklarda Hodgkin hastalığından 1,5 kez daha sık görülür

(38). Diğer solid tümörler ise daha çok 3 yaş ve altında görülmektedir (49). İkinci grubumuzun %60'ını lenfoma tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Von Der Hardt ve arkadaşlarının 37 (%49) ALL, 18 (%24) lenfoma, 19 (%25) diğer solid tümör hastası ile yaptıkları benzer bir çalışmada yaş ortalaması  $8,8 \pm 4,1$  saptanmıştır (103). Bizim hasta grubumuzun yaş dağılımı lenfoma hastalarımız çoğunlukta olmasına rağmen ortalama 2 yaş daha küçüktü. Howell ve arkadaşlarının 186 solid tümör hastasını incelediği çalışmada tanı yaşı median 5.4 yıl (0.0 –15.8 yaş) idi (104). Çalışma grubumuzun verileri bu çalışma ile benzer idi.

Kök hücre transplantasyonu yapılan grubumuzda hastaların transplantasyon yapıldığı sıradaki yaşları median 9 (4,38-11,5) yaş, en küçük hasta 1 4/12 yaşında, en büyük hasta 15 9/12 yaşında idi. Kök hücre transplantasyon yaşı primer hastalığa ve merkezlerin öncelikli nakil endikasyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Merkezimizde son yıllarda kısıtlı yatak kapasitesi nedeni ile KHT için malin hastalıklara öncelik verilmekte ve hasta grubumuzun 9/13(%69)'ün lösemi nedeni ile KHT uygulanan hastalar oluşturmaktadır. Lösemi grubumuz ile KHT grubumuz arasında da tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Patel ve arkadaşlarının 38 KHT hastası ile yaptığı çalışmada KHT grubumuza benzer olarak transplantasyon sırasında yaş median 9,3 (2,25-17,25) idi (105). Spoulu ve arkadaşlarının benzer çalışmasında 30 hastanın (15 malin hastalık, 13 talasemi, 2 immün yetersizlik) nakil sırasındaki yaşı median 150 (24-228) ay idi ve hasta grubumuzdan daha büyüktü (106).

Çalışmaya alınan 80 hastanın yaşları median 12,58 (7,17-16) lösemi grubunun 13,46 (9,17-16,75), solid tümör grubunun 9,42 (6,17-15,25), KHT grubunun 10 (6,29-13,79) yaş idi. Hastalarımızın aşılama sırasındaki yaşları açısından, en küçük hasta 2 9/12 (NBL), en büyük hasta 23 yaşındaydı (AML). Grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı olmamakla beraber fark mevcuttu. Lösemi grubunu yaş ortalaması daha büyük idi. Patel ve arkadaşlarının 59 lösemi (46 ALL, 13 AML) hastasının inceledikleri çalışmasında, aşılama sırasındaki median yaş 8,0 (2,75-18) idi (14). Zengin ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapisi en az 3 ay önce bitmiş median yaşı 10,5 (5-16) olan 20 hastaya yer verilmiştir (101). Fioredda ve arkadaşlarının çalışmasında ALL nedeni ile tedavi almış median yaşı 84 (46-197) ay olan 70 ALL hastasına yer verilmiştir (97). Cheng ve arkadaşlarının çalışmasında lösemi ve solid tümörler nedeni tedavi almış 28 hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $8,8 \pm 3,7$  idi (98). Von Der Hardt ve arkadaşlarının antineoplastik tedavi almış 75 hastayı (37 ALL, 9 NHL, 9 HH, 19 solid tümör, 1 histiositoz) aldıkları çalışmada aşılama sırasında ortalama yaş  $8,8 \pm 4,1$

(2-18 yaş) idi (103). Patel ve arkadaşlarının 38 KHT yapılmış hastayı aldıkları çalışmada, aşılama sırasında median yaş 13 (3,7-18,75) idi (105). Spoulou ve arkadaşlarının KHT yapılmış 30 hastayı aldıkları çalışmada median yaş 150 (24-228) ay idi (106). Çalışmamızda lösemi ve solid tümör grubundaki hastalarımızın aşılama sırasındaki yaş ortalamaları literatürdeki benzer çalışmalara göre çok daha büyüktü, KHT grubumuzun yaş ortalaması diğer KHT hastaları ile yapılmış çalışmalara benzerdi. Yaş grubunun büyük olması, hastaların primer aşılama sırasındaki hastalık tanısından daha öncesi tamamlanmış olduğunu ve yaşı küçük hastalara göre eksik aşılama olasılığı daha düşük olduğundan aşı ile kazanılmış immunitelerinin daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. Ancak aşılama sonrası geçen sürenin uzunluğu antikör kaybını da arttırabilmektedir.

Tüm gruplarda E/K:1,6-1,7 idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde lösemilerin cinsiyet ile ilişkisi K/E oranı 1/1.2-1.3 olarak bildirilmektedir (17,33). Çalışmamızda erkek hastaların oranı biraz daha fazla idi. Solid tümör grubunda da oran benzer olmakla birlikte literatürde lenfomalarda E/K: 2,5-3/1, diğer solid tümörlerde 1,1-1,3 olarak bildirilmektedir.

Çalışmamızda tedavi bitimi sonrası geçen süre median 14 (10-28) ay idi. Tedavi sonrası geçen en kısa süre 6 ay, en uzun süre 108 aydı. Lösemi grubunda tedavi sonrası geçen süre 11 (7,25-56,5) ay, solid tümör grubunda 14 (10-20) ay, KHT grubunda nakil sonrası geçen süre 18 (15-26,5) ay idi. Gruplar arasında kemoterapi sonrası geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Patel ve arkadaşlarının 59 lösemi (46 ALL, 13 AML) hastası ile yaptıkları çalışmada tedavi sonrası geçen median süre 0,58 (0,5-1) yıl idi (14). Lösemi grubumuzda tedavi sonrası geçen median süre benzerdi. Ancak süre dağılımlarına bakıldığında Patel ve arkadaşlarının çalışmasında daha dar zaman aralığı içindeki hastalara yer verilmişti. Aynı evrelerdeki hastalar alındığında, hastaların immuniteleri de benzer olduğundan elde edilen antikör yanıtları daha homojen olabilmektedir. Ülkemizde yapılan Zengin ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi sonrası median 21,5 (4-54) ay geçmiş olan 20 ALL hastasına yer verilmiştir (101). Bu çalışmada tedavi bitimi sonrası geçen zaman çalışmamızdaki median süreden daha uzun idi. Geçen sürenin daha uzun olması, hastaların aşı ile önlenebilen hastalıklarla karşılaşma olasılığını arttırmaktadır. Ancak sürenin uzun olması bu hastalarda immun sistem yenilenmesi daha yeterli olduğu için aşı sonrası antikör yanıtının daha etkin olmasına neden olabilmektedir.

Çalışmaya alınan 80 hastanın anti-difteri antikor düzeyleri incelendi. Hastaların tamamı negatif kabul edilen 0,01 IU/ml değerinin üzerindeydi. Anti-difteri antikor titreleri 0,01-0,1 IU/ml arasında olan hastalara rapel önerilmekteydi (99). 22/80 (%27,5) hastanın antikor seviyesi parsiyel korumayı işaret eden aralıkta idi. Bu hastaların 18'ine yaşına uygun olarak DaBT veya DT aşısı uygulandı. Aşı uygulanan 18 hastanın tamamının 1 ay sonrasında bakılan anti-difteri IgG seviyeleri tam koruyucu düzeylerdeydi. Aşılama öncesi lösemi grubunda 23/32 (%71,8), solid tümör grubunda 28/35 (%80), KHT grubunda 7/13 (%53,8), tüm grupta 58/80 (%72,5) hasta difteriye karşı tam koruyuculuğa sahipti.

Von Der Hardt ve arkadaşlarının çalışmasında antineoplastik tedavi almış 71 hastanın 27/71 (%38)'inde hastada difteriye karşı parsiyel koruma, 27/71 (%38)'inde tam koruma saptanmıştı (103). Bu çalışmada difteri için ALL/lenfomalı hasta grubunda seropozitiflik %14 iken solid tümörlü hasta grubunda %54 olarak bildirilmişti. Zengin ve arkadaşlarının, tedavisi en az 3 ay önce bitmiş olan 20 ALL hastasını değerlendirdikleri çalışmada koruyucu difteri antikor düzeyi 0,1 IU/ml kabul edilmişti. Aşı öncesi %11 olan koruyuculuk oranı, aşı sonrası % 85'e yükselmiştir (101). Erener ve arkadaşlarının çalışmasında aşı öncesi 5/21(%23,9) ALL tedavisi bitmiş hasta seropozitifken aşı sonrası tüm hastalar seropozitif olmuştur (102). Tüm bu çalışmalarda lösemi ve solid tümörlü hastalar, kemoterapi sonrası çalışma grubumuzun çok altında koruyuculuk oranlarına sahip idi, aşı yanıtı değerlendiren 2 çalışmada benzer olarak koruyuculuk elde edilmiş idi. Hastalarımızın tedavi sonrası difteriye karşı yüksek koruyuculuğa sahip olmaları yaş ortalamalarının da daha fazla olması nedeni ile primer aşılama çalışmalarının tamamlanmış olmasından ve difteri antikorlarının lösemi ve solid tümörlerin tedavisinden ciddi derecede etkilenmediğini göstermektedir.

Cheng ve arkadaşlarının 37 lösemi, 31 solid tümör hastasını, 28 hasta aşı grubu ve 28 hasta kontrol grubu olarak ayırdıkları çalışmalarında, aşı öncesi 28 hastanın %87,5'i koruyucu düzeyde antikor düzeyine sahipken, 2 ay ara ile 3 doz DaBT yapılan hastaların 1 yıl sonrasında tamamının antikor düzeyi koruyucu düzeyde idi (98). Verilerimize benzer olarak, tedavi sonrası hastaların koruyuculuk düzeyinin yüksek saptandığı bu çalışmada, farklı olarak seropozitif olan hastalara da 3 doz aşı uygulanmış idi. Aşı sonrası seropozitiflik oranları benzer olmasına rağmen 1.doz sonrası antikor yanıtı belirtilmediğinden yeterli karşılaştırma yapılamamaktadır. Ancak çalışmamızda tek doz sonrası da yeterlik koruyuculuk sağlanması 3 dozun gerekli olmadığını göstermektedir. 1 yıl sonraki antikor titre kontrollerine göre ek doza ihtiyaç olup olmadığına karar verilebilir. Hastalarımızın 1 yıl sonraki antikor düzeylerine göre gerekiyorsa rapel dozlarının uygulanması planlandı.

Lum ve arkadaşlarının KHT grubunda yaptıkları çalışmada immun donör ile KHT yapılmış hastalarda ilk 100 günde, %100'ünde, koruyucu antikor düzeyinin olduğunu ancak sonrasında %30'unun koruyuculuğunu yitirdiğini bildirmişlerdir (107). Çalışmamızda 100 günden çok daha sonra bakılan anti-difteri antikor düzeylerinin bu oranların altında olması çalışmamızdaki KHT transplantasyonu hastalarının donörlerinin difteri koruyuculuğunun daha az oranda olmasından kaynaklanabilir. KHT öncesinde donörlerin aşı ile korunulabilen hastalıklara karşı koruyuculuklarının değerlendirilmesi alıcıların nakil sonrası immunitesine olumlu katkıda bulunacaktır. Li volti ve arkadaşları da KHT'dan 2-6 yıl sonra difteri aşısı uygulanmış hastalarda çoklu dozun tek dozdan daha etkin olduğunu ortaya koymuşlardır (108). KHT hastalarının yaşadığı yoğun immunsupresyon diğer grup hastalardan çok daha derin olduğundan, aşı öncesi seropozitiflik oranları diğer gruplara göre daha düşüktür. Ancak tek doz aşı sonrası diğer gruplara göre median antikor düzeyinde ve pozitiflik oranında anlamlı fark yoktur. Tüm hastalarda tek doz sonrası anlamlı yanıt elde edilmesine rağmen doz sayısına karar vermek için antikor düzeylerinin izlenmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-tetanoz antikoru açısından incelendiğinde 64 (%80) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen ( $\geq 0,1$  IU/ml) değerinin üzerindeydi. Lösemi grubunda 27/32 (%84,3), solid tümör grubunda 31/35 (%88,5), KHT grubunda 6/13 (%46,1) tetanoza karşı tam koruyuculuğa sahipti. Antikor düzeyi 0,1 IU/ml'nin altında olan 16/80 (%20) hastanın 13'üne yaşına uygun olarak DaBT veya DT olarak uygulandı. Aşı uygulanan 13 hastanın tamamı 1. ayda koruyucu düzeyde antikor titresine ulaştı. Von Der Hardt ve arkadaşlarının çeşitli çocukluk çağı kanserleri nedeni ile kemoterapalmış 71 hastayı KT sonrası incelediği çalışmada, tetanoz antikor düzeylerinde %82 koruyuculuk saptanmış (103). Zignol ve arkadaşlarının çalışmada 140/162 (%86,4) hastada tetanoz antikorları pozitif saptanmış. Hastaların 17/116 (%15) ü hematolojik malignite, 5/46 (%11)'unu solid tümörler oluşturmakta idi (65). Fioredda ve arkadaşlarının çalışmada ALL nedeni ile tedavi almış 69 hastanın, tedavi sonrası 6. ayda 57 (%83)'sini tetanoza karşı antikor düzeyi  $\geq 0,1$  U/mL saptanmış. 6. aydan sonra 46/56 (%82)'sı pozitifken, 1 yıl sonra 33/41 (%80)'inin koruyuculuğunu devam ettirdiği, anlamlı bir koruyuculuk kaybı olmadığı belirtilmiştir (97). Zengin ve arkadaşlarının çalışmada 20 yeni tanı almış ALL hastasının tetanoz antikorları açısından KT öncesi %100'ü koruyucuyken, tedavisi en az 3 ay önce sona eren 20 hastanın %83,3'ü seropozitif idi. 1 doz aşılama sonrası hastaların tamamı koruyucu düzeye erişti (101). Hasta grubumuzun aşı öncesi ve sonrası koruyuculuk oranı bu çalışmalarla benzerdi. Tetanoz antikorlarının tedavi sonrası önemli bir koruyuculuk kaybına uğramaması primer



aşılmalarnn etkinliğini ve tedavi öncesi değerlerimiz bakılmamış olmasına rağmen tedaviden antikorların kemoterapiden çok fazla etkilenmediğini göstermektedir. Patel ve arkadaşlarının 42 ALL, 12 AML hastasını aldıkları çalışmalarında aşı öncesi hastaların %100'ünde antikor düzeyi >0,01 IU/ml, ancak %57'sinde  $\geq 0,1$  IU/ml idi. 1 doz aşı sonrası %100 hasta  $\geq 0,1$  IU/ml'ye yükselmiş idi (14). Hastaların aşı öncesi antikor titresi ortalama 0,13 (0,1-0,17) IU/ml iken aşı sonrası 1,5 IU/ml saptanmış idi. Hastalarımızın aşı öncesi ve aşı sonrası median antikor titrelerinin daha yüksek olması grubumuzun kemoterapi bitiminden itibaren geçen ortalama süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır. Cheng ve arkadaşlarının 37 lösemi, 31 solid tümör hastasını 28 hasta aşı grubu, 28 hasta kontrol grubu olarak ayırdıkları çalışmalarında, aşı öncesi 28 hastanın %92,9'u koruyucu düzeyde antikor düzeyine sahipken, 2 ay ara ile 3 doz DaBT yapılan hastaların 1 yıl sonrasında tamamının antikor düzeyi koruyucu düzeyde idi (98). Bu çalışmadan farklı olarak hasta grubumuzun aşı öncesi koruyuculuk oranı daha düşük idi. Hastalarımıza uyguladığımız tek doz aşı sonra benzer koruyuculuk oranını elde ettik, 1 yıl sonrasındaki değerleri henüz değerlendirilemedi. Ancak tek doz sonrası aynı oranda koruyuculuk elde edilmesi 3 dozun çok gerekli olmadığını göstermektedir. Erener ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavisi sona ermiş 21 ALL hastasını tedavi sonrası 17/21 (%80,9)'u tetanoz antikorunu açısından koruyucu düzeyin (0,1 IU/ML) çok altında iken tek doz aşı sonrası tüm hastalar seropozitif saptanmış idi. Aşı öncesi ortalama antikor düzeyi 0,011 IU/ml iken, aşı sonrası 3,73 IU/ml'ye yükselmiş idi. İdame tedavisi alan hasta grubunda antikor titreleri tanı sırasındaki düzeylerine göre anlamlı derecede düşük saptanmış idi(102). Çalışmamızda, aşı öncesi koruyuculuk oranları ve ortalama antikor titreleri çok daha yüksek, aşı sonrası koruyuculuk oranı benzer, ancak aşı sonrası ortalama antikor titreleri daha düşük saptandı. Bu çalışmada tanı sırasındaki antikor düzeylerinin daha yüksek olması tedavinin antikor düzeyini olumsuz etkilediğini gösterirken çalışmamızda hastaların tedavi öncesi antikor seviyeleri bilinmediğinden bu konuda net bir değerlendirme yapılamamaktadır.

KHT grubumuzun aşı öncesi median anti-tetanoz antikor titresi 0,08 (0,04-0,36) IU/ml, pozitiflik oranı %46,1 idi. Antikor titresi ve seropozitiflik oranı açısından lösemi ve solid tümör grubuna göre anlamlı olarak düşük idi ( $p_{\text{titre}}:0,049$  /0,014,  $p_{\text{oran}}:0,04$ ). Aşı sonrası 3 grup arasında seropozitiflik oranı ve median antikor değerleri açısından fark yoktu. KHT hastalarının yaşadığı yoğun immunsupresyon diğer grup hastalardan çok daha derin olduğundan, aşı öncesi antikor pozitiflik oranları diğer gruplara göre daha düşüktü. Patel ve arkadaşlarının çalışmasında, KHT yapılmış 38 hastanın %95'inde tetanoza karşı antikor

seviyesi  $>0,01$  IU/mL, %31'inde  $\geq 0,1$  IU/mL saptamış idi. Aşılamadan 2-4 hafta sonraki antikor değerlendirmesinde hastaların tamamının koruyucu antikor seviyesine sahip idi (105). Çalışmamızda aşı öncesi tetanoza karşı koruyuculuk oranları bu çalışmaya göre daha fazla idi. Bu aşılama sonrası geçen sürelerin farklılığına, naklin sebebi olan primer hastalığın yarattığı immunsupresyon derecesine bağlı olarak değişmektedir. Ljungman ve arkadaşlarının çalışmasında, allojeneik KHT yapılan 48 hastada çalışmamıza benzer olarak 1. yılda %51 olgu seronegatifken, 2. yılda %100 olgu koruyuculuğunu kaybetmiş idi (109). Parkkali ve arkadaşları, KHT uygulanan 45 hastanın %90'ının anti-tetanoz antikor düzeyinin  $>0.1$  HU/mL'lik koruyucu düzeye sahipken, 18. ayda %70'nin düştüğünü göstermişler. KHT sonrası 1. yılda aşılama hastaların %64'ünün koruyuculuk sağladığını, ancak 1 yıl sonra, sadece %33'ünün bu düzeyi koruduğunu göstermişler; 2. yılda yapılan aşılama ile tümü istenen düzeye ulaşmışlar (110). Çalışmamızda aşı öncesi koruyuculuk oranı daha düşükken, tek doz aşı sonrası sağlanan seropozitiflik oranı daha yüksek idi. Hammarstrom ve arkadaşları ise, 90 hastada (52 OKHT, 38 PKHT) tetanoz antikorlarını izlemişler; 1 yılda OKHT'de %58'den %29'a, PKHT'de %66'dan %47'e düştüğünü, aşılama ile 1. yılda %100 koruyuculuk sağlandığını bildirmişler (111). Bu iki çalışmada benzer olarak KHT grubu hastalarında antikor düzeylerinin izleminin önemi ve gerektiğinde rapel dozlara ihtiyaç olabileceği görülmektedir. Ancak lösemi ve solid tümör grubumuzda tedavi sonrası koruyuculuğun %84-88 olması tetanozun yaygın olarak primer aşılmasına önem verilmesinden, çoklu aşı olarak uygulandığı için aksatılma olasılığının daha az olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca hastalara delici-kesici travmalar nedeni ile, hikayede net olarak bilinmeyen tetanoz aşı uygulamalarının olması da yüksek koruyuculuğa katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda lösemi ve solid tümör grubundaki yüksek tetanoz koruyuculuk oranlarının %84-88 olması tetanozun yaygın olarak primer aşılmasına önem verilmesinden, çoklu aşı olarak uygulandığı için aksatılma olasılığının daha az olmasından, primer immunizasyonun etkinliğindenve koruyuculuğun tedaviden ciddi düzeyde etkilenmemesinden kaynaklanmaktadır. Solid tümör grubu hastalarda aşı etkinliği ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tetanoz aşılması sonrası koruyuculuk oranları çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışmaya benzer olmakla birlikte KHT hastalarında immunitenin aşı sonrası uzun dönemde azaldığı ve tekrar dozlarına ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmaya alınan 80 hastanın anti-boğmaca antikor düzeyleri incelendiğinde hastaların 39 (%48,8)'u koruyucu kabul edilen 20 IU/ml değerinin üzerindeydi. 41 (%51,3) hastanın antikor seviyesi bu değerin altında idi. Lösemi grubunda 15/32 (%49), solid tümör grubunda

19/35 (%54,3), KHT grubunda 5/13 (%38,5) idi. Asellüler boğmaca aşısı yapılan 24 hastanın 16 (%66,6)'sında 1 ay sonrasında bakılan anti-boğmaca IgG seviyeleri koruyucu düzeye yükseldi. Lösemi grubunda 6/9 (%66,7), solid tümör grubunda 8/12 (%66,7), KHT grubunda 2/4 (%50) hasta aşı sonrası koruyuculuk elde etti. Tüm grupta aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri, aşı öncesine göre anlamlı derecede yüksekti (p: 0,0001). Lösemi ve solid tümör grubunda aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri aşı öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksekti ( $p_{\text{lösemi}}$ : 0,021,  $p_{\text{solid}}$ : 0,002). Aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titrelerinin daha yüksek olması aşı yapılmayan ancak koruyuculuğu devam eden hastalarda antikorlarının tedaviden ve geçen süreden etkilendiğini göstermektedir. KHT grubunda, grubun aşı öncesi median antikor titreleri ile aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,068). Bu durum aşı yanıtının yaşanan derin immunsupresyonun sonucu çok kuvvetli olmadığını, rapel dozlar gerekebileceğini göstermektedir.

Cheng ve arkadaşlarının 37 lösemi, 31 solid tümör hastasını 28 hasta aşı grubu, 28 hasta kontrol grubu olarak ayırdıkları çalışmalarında, tedavi sonrası 28 hastanın %100'ü koruyucu düzeyde antikor düzeyine sahip idi (98). Çalışmamızda tedavi sonrası seropozitiflik oranının bu çalışmaya göre çok düşük olması, özellikle solid tümör hastalarının aldığı protokollerin farklılığına ve gruptaki hastalıkların heterojenitesine bağlıdır. Erener ve arkadaşlarının çalışmasında DaBT aşısı uyguladıkları 6 hastadan sadece 2 (%33)'sinde aşı öncesi koruyucu düzeyde anti-boğmaca antikor pozitif idi. Aşı yapılan 6 hastanın aşı öncesi negatif olan 3'ünde aşı sonrası antikor titreleri koruyucu düzeyin üzerinde saptanmış idi. İdame tedavisi alan hastaların (2/14 hasta seropozitif) aşılama öncesi anti boğmaca antikor düzeylerini kontrol grubuna (8/14 hasta seropozitif) ve kemoterapi almayan yeni tanıli hastalara (8/11 seropozitif) göre belirgin düşük idi (102). Aşılama öncesi lösemi grubumuzun koruyuculuk oranı bu çalışmadakinden yüksek olmakla birlikte genel aşı koruyuculuğu açısından düşüktür. 7 yaş üzerindeki hastaların rapel doz aşılamalarında asellüler boğmaca aşısının daha önce rutinde olmaması tüm grupların boğmaca koruyuculuğunun genel olarak düşüklüğünün nedenidir. Boğmaca antikorları immunsupresif tedaviden de olumsuz etkilendiğinden boğmaca aşısı uygulanması bu hastalarda enfeksiyonun önlenmesi açısından daha da gereklidir.

KHT sonrası ciddi enfeksiyon gelişimi ve aşının etkinliği konusundayeterli yayın yoktur. Çalışmamızda KHT grubunun boğmaca antikorlarının açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedaviden en çok etkilendiği ve aşılama gerekliliği görülmektedir.

Boğmaca infeksiyonunun son yıllarda, sağlıklı çocuklarda da sık görülmesi nedeni ile KHT grubu hastalarının ve çevresindeki seronegatif bireylerin aşılması toplum sağlığı açısından önemlidir. Anti-boğmaca antikorunu takip etmek her zaman mümkün olamamaktadır. 7 yaş üzerindeki çocuklarda asellüler boğmaca aşısının rutine girmesi, toplumsal koruyuculuk ve malinite hastalarında tedavi sonrası koruyuculuk oranlarının olumlu yönde etkileyecektir. Ancak yeni aşı uygulamalarının uzun süreçte antikor yanıtlarını ne yönde etkileyeceğini izlemler gösterecektir.

Çalışmaya alınan 80 hasta hepatit B antikoru açısından incelendiğinde 39 (%48,7) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. Lösemi grubunda koruyuculuk %37 iken, solid tümör grubunda %60, KHT grubunda %46,2 idi. Tek doz hepatit B aşısı sonrası antikoru negatif olan hastaların, tüm grupta 22/38 (%57,9)'inde, lösemi grubunda 10/18 (%55,5)'inde, solid tümör grubunda 9/14 (%64,2)'inde, KHT grubunda 3/6 (%50)'sında koruyucu antikor yanıtı elde edildi. Fioredda ve arkadaşlarının çalışmasında ALL tedavisi almış 65 hastanın 50 (%81)'sinde anti HBs pozitif saptanmış olup bu oran lösemi grubumuza göre çok daha yüksektir (97). Hepatit B aşısının 1998 yılından önce rutin uygulamada olmaması ve hasta grubumuzda bu tarihten önce doğmuş birçok hasta bulunması nedeni ile genel olarak grupların aşı öncesi koruyuculuk oranları çok yüksek değildir. Cheng ve arkadaşlarının lösemi ve solid tümör hastalarını içeren çalışmasında 28 hastanın %32'sinde anti HBs pozitif saptanmıştır (98). Bu çalışmadaki hepatit B'ye karşı seropozitiflik oranı çalışma grubumuzdan daha düşük idi. Zignol ve arkadaşlarının 53/116 (%54) hastayı seronegatif saptadığı hematolojik malignite ve solid tümör hastalarını içeren çalışmadatek doz hepatit B aşısı sonrası %91 hastada koruyucu antikor yanıtı elde edildi (65). Bu çalışmada grubun aşı öncesi koruyuculuğu çalışma grubumuza benzer olmakla birlikte, tek doz aşı sonrası yanıt oranı daha fazla oranda olması hastaların aldığı kemoterapi protokollerinin, tedavi sonrası geçen sürenin farklılığından kaynaklanmaktadır. Nagler ve arkadaşlarının çalışmasında, OKHT öncesi veya sonrası tek doz hepatit B aşısı yapılan 48 hastanın %70'inde serokonversiyon elde edildi(112).Machado ve arkadaşlarının çalışmasında, KHT'dan 1 yıl sonra hepatit B aşısı yapılan 50 hastada %100 hastada koruyucu düzeylerde antikor yanıtı sağlandı (113). Bu iki çalışmada da diğer gruplara benzer olarak KHT grubunda literatürdeki çalışmalardan daha düşük oranda koruyuculuk oluştu. Uygulanan aşılardan tiplerinin, etkinliklerinin farklılıkları aşı sonrası oluşan koruyuculuk oranlarının farklılığını açıklayabilir. KHT grubumuzdaki hasta sayısı da bu çalışmalara göre daha düşük idi. KHT grubundaki

hasta sayımızın azlığı merkezimizin KHT ünitesinin yatak kapasitesinin az olmasından kaynaklanmaktadır.

Zignol ve arkadaşlarının tek doz hepatit B aşısı sonrası %91 koruyuculuk sağladıkları çalışmasında hematolojik malinite grubunda %95,6, solid tümör grubunda %77 koruyuculuk sağlanmıştır (65). Solid tümör grubumuzda bu çalışmadan daha düşük olarak, tek doz sonrası %64,3 serokonversiyon sağlandı. Çalışmamızda daha düşük oranda yanıt almamız uygulanan aşının farklılığına, yapılan miktara bağlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca son yıllarda bazı solid tümör tedavi protollerinin (özellikle nöroblastom için) çok daha derin immunsupresyona neden olması bu sonuca sebep olabilir.

Çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak lösemi, solid tümör ve KHT hastalarının antikor yanıtları da karşılaştırıldı. Aşı öncesinde solid tümör grubunun median anti HBs titreleri lösemi grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (p:0,006). Solid tümörlü hastaların aldığı kemoterapi protokollerinin daha kısa olması ve solid tümör grubunun tedavi sonrası geçen ortalama süresinin lösemi grubuna göre daha uzun olması, solid tümör grubunun aşı yanıtının daha iyi olmasına neden olmaktadır. Aşı sonrası koruyuculuk oranları ve median antikor titreleri açısından 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak lösemi ve solid tümör grubunda aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri grupların aşı öncesi değerlerine göre anlamlı olarak yüksek iken, KHT grubunda aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri ile KHT grubunun aşı öncesi median değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Bu KHT grubunun antikor yanıtının var ancak düşük titrede olduğunu, rapel doz gerekebileceğini göstermektedir.

Machado ve arkadaşlarının çalışmasında, 50 KHT hastasında aşı sonrası %100 koruyuculuk elde edildikten 1 yıl sonra %60 oranında hastada koruyuculuğun kaybolduğu saptanmıştır (113). Bizim KHT grubumuzda median antikor titresinin ve koruyuculuk sağlayan hasta oranının daha az olması, KHT uygulanan hastalarda 2. doz hepatit B aşısının yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmaya alınan 80 hasta hepatit A antikoru açısından kalitatif olarak incelendiğinde 29 (%36,3) hastanın antikoru pozitif, 51 (%63,8) hastanın antikoru negatif saptandı. Antikorları negatif olan 41 hastaya hepatit A aşısı uygulandı. Aşı yapılan 41 hastanın 40 (%97,6)'ında 1. ayda anti-HAV IgG pozitif saptandı. KHT grubundan 1 hasta aşı sonrası koruyucu antikor oluşturamaması nedeni ile tekrar aşılandı. 1 ay sonra kontrol anti-HAV IgG pozitif bulundu. Aşılama öncesi, lösemi grubunda 12/32 (%37,5), solid tümör grubunda 10/35

(%28,6), KHT grubunda 7/13 (%53,8) hepatit A'ya karşı koruyuculuğa sahip idi. Aşı sonrası lösemi ve solid tümör grubundaki aşılanan hastaların hepsi serokonversiyon sağlarken, KHT grubunda aşı yapılan hastalarda 5/6 (%83) koruyuculuk sağlandı. Lösemi, solid tümör, KHT gruplarının aşı öncesi ve aşı uygulanan hastaların 1. ve 2. aşı sonrası hepatit A koruyuculuk oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesi hastaların daha önce aldıkları tedavi protokollerinin antikor yanıtını çok etkilemediğini göstermektedir (p:0,265, p:0,055).

Godoi ve arkadaşları, 77 KHT alıcısını incelemiş, hastaların %92,2 'sinde hepatit A antikorları pozitif saptanmıştı. Çalışma sırasında hepatit A aşısı Brezilya'da kullanımda olmadığından mevcut seropozitiflik geçirilmiş doğal infeksiyona bağlanmış idi. 4 yılda hastaların %4,5'i koruyucu antikorlarını yitirmiş idi. İzlem süresi, küçük yaş ve GvHH başlıca etkili faktörler olarak saptanmış idi (114). KHT grubumuzda nakil sonrası koruyuculuk oranı daha düşük saptandı. Bu düşüklük, hepatit A aşısının rutin olarak uygulanmamasından ve bizim hastalarımızın daha az oranda hepatit A ile karşılaşmış olabileceğinden kaynaklanmaktadır. Literatürde lösemi ve solid tümör hastalarında hepatit A aşısı uygulaması ile ilgili yapılmış başka çalışmaya rastlamadık. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Uluslararası aşı rehberleri endemik bölgede yaşayan veya bu bölgeye gidecek olanlara hepatit A aşısının uygulanmasını önermektedir. Ancak hastalığın düşük de olsa fulminan hepatitle seyretme riski olduğundan ve ülkemizde hastalık görülme oranı düşmekte ise de önemli sağlık sorunlarından biri olduğundan hastalarımıza hepatit A aşısı yapmayı uygun bulduk.

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-kızamık antikorunu açısından incelendiğinde 29 (%36,3) hastanın antikorunu koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. 51 (%63,7) hastanın anti-kızamık antikorunu <10 IU/ml idi. 51 hastanın 36'sına kızamık aşısı uygulandı. Hastaların aşıdan 1 ay sonra serum anti-kızamık IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 36 hastanın 7 (%19,4)'sinde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 29 (%80,6)'unda pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kızamık antikorunu negatif olan 7 hastaya 2. doz kızamık aşısı uygulandı ve 1 ay sonra anti-kızamık IgG tayini tekrarlandı. 2. doz kızamık aşısı yapılan 7 hastanın 4 (%57,1)'ünde koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. Aşı öncesi lösemi grubunda 11/21 (%34,4), solid tümör grubunda 16/35 (%45,7), KHT grubunda 2/13 (%15,4) hasta seropozitif. 1. aşı sonrası seronegatif hastaların lösemi grubunda %73,3'ü, solid tümör grubunda %93,8'i, KHT grubunda %60'ı koruyuculuk kazandı. Lösemi ve solid tümör grubunda, aşı uygulanan hastaların aşı sonrası median anti-kızamık antikor titreleri aşı öncesi değerlere göre anlamlı olarak yüksekti ( $p_{\text{lösemi}}:0,001$ ,  $p_{\text{solid}}:0,001$ ). KHT grubunda grubun aşı öncesi median antikor titreleri ile aşı yapılan hastaların 1. aşı sonrası median

antikor titreleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,135). KHT grubunda aşı sonrası elde edilen koruyuculuk oranı anlamlı olmasa da diğer 2 gruba göre düşüktü. Diğer aşılarında olduğu gibi kızamık aşısı için de KHT hastalarının aşı öncesi ve sonrası immun yanıtı daha yetersizdi.

Literatüre bakıldığında, Nilsson ve arkadaşları 43 ALL hastasının tedavi sonrası %60'ında koruyuculuk tespit etmiştir. Seronegatif olan 14 hastaya tedavi sonrası 24.ayda aşı uyguladıktan sonra 8 hastada (%57) koruyucu yanıt elde edilmiştir (68). Erener ve arkadaşlarının çalışmasında da 15/21(%71,4) hasta aşı öncesi seronegatifken, aşı yapılan 15 hastanın 10 (%66,6)'unda koruyuculuk elde edilmiştir (102). Çalışmamızda bu iki çalışmaya göre aşı öncesi koruyuculuk oranı daha düşükken,aşı yapılan hastaların aşı sonrası koruyuculuk oranı belirgin olarak daha yüksek olması hastalarımızın yaş ortalamasının daha büyük olması nedeni ile primer aşılama eksik hastalarımız olmasından, aşı yapılanlarda aşı sonrası geçen sürenin uzun olmasından kaynaklanabilmektedir. Patel ve arkadaşları, 59 ALL ve AML'li hastada kemoterapiden 6 ay sonra %71 kızamığa karşı koruyuculuk tespit etmiştir. Seronegatif olan hastaların %94'ünde aşı sonrası koruyuculuk edilmiştir (14). Çalışmamızda aşı öncesi ve aşı sonrası koruyuculuk oranları daha düşüktür. Zengin ve arkadaşlarının tedavisi en az 3 ay önce bitmiş 20 ALL hastasını inceledikleri çalışmadaaşı öncesi kızamığa karşı %16,7 koruyuculuk saptanmıştır. Tek doz aşı sonrası koruyuculuk %70'e yükselmiştir (101). Çalışmamızda, lösemi grubunun tedavi sonrası geçen ortalama süresi bu çalışmada geçen süreden daha kısa olmasına rağmen, aşı öncesi daha yüksek oranda koruyuculuk saptandı. Aşı sonrası oranlar benzerdi. Feldman ve arkadaşlarının yaş ortalamaları 3,6 olan, daha önce tek doz olarak MMR ile aşılanmış hastalarda tedavi sonrası antikor durumunu inceledikleri çalışmada tedavi öncesi 35/39 (%90) hasta, tedavi sonrası 30/39 (%77) hasta seropozitif idi (115). Feldman ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında daha önce aşılanmış ve tedavisi biten 20 lösemili hastanın %95'i anti-kızamık antikörleri açısından seropozitif saptanmış idi (116). Bu iki çalışmada da primer aşılama zamanının tedavi kesimi sonrası seropozitiflik üzerine etkisi vurgulanmıştır. Buna göre hasta grubumuzda koruyuculuk oranlarının çok daha düşük olması, yaş ortalamalarının daha büyük olmasına ve primer aşılama sonrası geçen sürenin daha uzun olmasına bağlı olabilir. Cheng ve arkadaşlarının 37 lösemi, 31 solid tümör hastasını 28 hasta aşı grubu, 28 hasta kontrol grubu olarak ayırdıkları çalışmalarında, tedavi sonrası 6. ayda 28 hastanın %63'ü koruyucu düzeyde antikör düzeyine sahip iken, 12. ayda %54,5'e gerilemiş idi (98). Çalışmamızda lösemi ve solid tümör grubunda 12. ayda koruyuculuk oranının daha düşük olması hastaların aldığı tedavi protokollerinin farklılığından, solid tümör grubundaki hastalıkların heterojenitesinden, farklı

derecelerde immunsupresyona neden olan farklı protokollerin kullanılmasından kaynaklanabilmektedir.

Patel ve arkadaşları KHT uygulanmış 38 hastanın aşı öncesi %60'ında pozitiflik saptarken, 1.doz aşı sonrası %91, 2.doz aşı sonrası %100 pozitiflik saptanmış idi. İlk doz aşından sonra hastaların %48'inin antikor titrelerinde 4 kat ve üzerinde artış saptanmış idi (105). KHT grubumuzda aşılabilen hasta sayısı çok daha azdı. Aşılananlar arasında da ilk doz sonrası 3/5 (%60), ikinci doz sonrası 1/2 (%50) hasta koruyuculuk kazandı. KHT hastalarımızda anti-kızamık antikor titrelerinin takibi ve gerektiğinde rapel doz yapılması gerekmektedir. Spoulou ve arkadaşlarının çalışmasında 30 KHT uygulanan hastanın başlangıçta, aşılardan 1 ve 12 ay sonra anti-kızamık antikor düzeyleri değerlendirildi. Başlangıçta %13,3 koruyuculuk, aşı sonrası 1. ayda kızamık %26,6 hastada, 12. ayda %23,3 hastada pozitif saptanmış idi (106). KHT grubumuzda aşı öncesi koruyuculuk oranı benzer olarak düşükken 1. aşı sonrası toplamda koruyuculuk oranı hastalarımızda daha yüksekti (%38,4). Ancak bu oran yine de düşük bir değer olduğundan aşı sonrası 12. ay değerlendirmesinin yapılması planlanmaktadır. Ljungman ve arkadaşlarının çalışmasında, 54 KHT yapılan hasta incelenmişti; KHT öncesi seropozitif olan hastalarda, 2 yıl sonra kızamık için %51 pozitiflik bulundu; GvHH gelişmesi bu oranları etkilememişti. 20 seronegatif hasta aşılandı ve kızamık için %77 cevap sağlandı; izlemde ise 124 hastada, 7 yıl sonra kızamıkta immunité kaybı %20 idi. Tek önemli faktör, hastanın KHT öncesi aşılu olup olmaması olarak bildirilmişti (89,117). Machado ve arkadaşlarının çalışmasında, aşılardan 3 yıl sonra hastaların %70'nin kızamık immunitésini kaybettiği gösterilmiş idi (80). Bu nedenle uzun yaşayanlarda serolojik izlem mutlaka yapılmalıdır ve bu hastalarda rapel aşılama düşünülmelidir.

Hasta grubumuzun yaş ortalamasının büyük olması, primer aşılamanın 3 hastada eksik olması, rapel dozlarının birçok hastada tedavi zamanına denk gelmesi nedeni ile yapılamamış olması, ilk doz kızamık aşılarının çoğu hastada 9. ay civarında yapılmış olması kızamığakarşı yetersiz korunma oranlarının nedenini açıklayabilir. Canlı aşı immunitésinde görev alan hücresel immun sistemin yenilenmesinin humoral immun sisteme göre daha geç gerçekleşmesi ve her hastada bu yenilenmenin aynı zamanda, aynı oranda gerçekleşmemesi bu yetersizliğe önemli derece de olumsuz katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalar anti-kızamıkçık antikoru açısından incelendiğinde, 63 (%78,8) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen ( $\geq 10$  IU/ml) değerinin üzerindeydi. Antikor



düzeyi 10 IU/ml'nin altında olan 17 (%21,3) hastanın 11'ine kızamıkçık aşısı uygulandı. Aşı yapılan 11 hastanın tamamı 1. ayda koruyucu düzeyde antikor titresine ulaştı. Aşı öncesi lösemi grubunda 25/32 (%78,1), solid tümör grubunda 30/35 (%85,7), KHT grubunda 8/13 (%61,5) hasta seropozitif. Aşılanan seronegatif hastaların tamamı, koruyucu düzeyde antikor yanıtı elde etti. Aşı öncesi negatif olan 11 hastanın (5 lösemi, 3 solid tümör, 3 KHT) median antikor titresi 1 IU/ml iken aşı sonrası median 154 IU/ml'ye yükseldi. Ancak bu değer tüm grubun aşı öncesi median antikor titresinden anlamlı derecede düşüktü. Bu doğal geçirilen enfeksiyonlara karşı gelişen cevabın aşı sonrası gelişen cevaptan çok daha kuvvetli ve kalıcı olduğunun göstergesi olabilir.

Nilsson ve arkadaşları 43 ALL hastasında KT sonrası kızamıkçığa karşı %72 koruyuculuk tespit etti. Seronegatif olan 12 hastaya tedavi sonrası 24.ayda aşı uygulandıktan sonra 9 hastada (%75) koruyucu yanıt elde edildi (68).Yine benzer olarak Brodman ve arkadaşları 99 ALL hastasında tedaviden 1 yıl sonra %76 koruyuculuk saptandı (118). Çalışmamızda aşı sonrası, aşı yapılan hastaların %100'ünde koruyuculuk elde edildi.Tedavi sonrası antikorların azaldığını gösteren bir diğer çalışmada, Feldman ve arkadaşları 39 lösemi hastanın kemoterapi başlangıcında ve kemoterapi bitiminden 1-3 ay sonra anti kızamıkçık antikorlarını incelendi. Anti-kızamıkçık antikor tedavisi öncesi 33/39 (%85) pozitifken tedavi sonrası 25/39 (%64)'e geriledi. Lösemi grubumuzun koruyuculuk oranı tedavi sonrası biraz daha yüksek saptandı, tedavi protokollerinin farklılığı ve tedavi sonrası geçen süre antikor yanıtını etkilediğinden farklı cevaplar elde edilebilmektedir. Cheng ve arkadaşlarının lösemi ve solid tümör hastalarını aldıkları çalışmada 28 hastanın %53,6'sı kızamıkçığa karşı koruyucu idi (98).Zignol ve arkadaşlarının çalışmasında 100/131 (%76) hastada anti-kızamıkçık antikorları pozitif saptandı.70/90 (%78)hematolojik malignite, 30/41(%78)solid tümör hastası seropozitif idi (65). Tedavi sonrası seropozitiflik oranlarının yüksek olması hastalarımızın kızamıkçık enfeksiyonuyla daha çok karşılaştığının göstergesi olabilir.

Ljungman ve arkadaşlarının çalışmasında, 54 KHT yapılan hasta incelendi; KHT öncesi seropozitif olan hastalarda, 2 yıl sonra kızamıkçık için %42 pozitiflik bulundu; GvHH gelişmesi bu oranları etkilemedi. 20 seronegatif hasta aşılandı ve %64 ve cevap sağlandı; izlemde ise 124 hastada, 7 yıl sonra immunité kaybı %6 idi. Tek önemli faktör, hastanın KHT öncesi aşıli olup olmaması idi (89,117). Spoulou ve arkadaşlarının çalışmasında 30 KHT uygulanan hastanın başlangıçta, aşılamadan 1 ve 12 ay sonra antikor düzeyleri değerlendirildi. Başlangıçta hastaların %66,6'sı kızamıkçığa karşı koruyucu iken, aşı sonrası 1. aydahastaların 27/30(%90'u seropozitifken, 12. ayda antikor düzeylerinin korudukları saptandı (106). Aşı

öncesi seropozitiflik oranı çalışmamıza benzer iken, aşı sonrası koruyuculuk oranı çalışmamızda daha fazla idi, ancak bu hastalarda antikor düzeyleri takip edilmelive gerekirse rapel doz uygulaması düşünölmelidir.

Çalışmaya alınan 80 hasta anti-kabakulak antikorü açısından incelendiğinde 58 (%72,5) hastanın antikorü koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değeriinin üzerindeydi. 22 (%27,5) hastanın anti-kabakulak antikorü <10 IU/ml idi. 22 hastanın 16'sına kabakulak aşısı uygulandı. Hastaların aşidan 1 ay sonra serum anti-kabakulak IgG düzeyleri değerlendirildi. Aşı yapılan 16 hastanın 3 (%18,8)'inde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 13 (%81,3)'ünde pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kabakulak antikorü negatif olan 3 hastaya 2. doz kabakulak aşısı uygulandı ve 2. doz kabakulak aşısı yapılan 3 hastada da koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. Aşılama öncesi koruyuculuk lösemi grubunda 23/32 (%71,9), solid tümör grubunda 29/35 (%82,9), KHT grubunda 6/13 (%46,2) idi. 1. doz aşı sonrası aşı yapılan hastaların lösemi grubunda %100'ünde, solid tümör grubunda 5/6 (%83,3)'sında, KHT grubunun 2/4 (%50)'ünde koruyuculuk sağlandı. Aşı öncesi KHT grubunun seropozitiflik oranı ve median antikor titreleri diğeri gruplara göre anlamlı olarak düşöktü ( $p_{\text{oran}}:0,04$ ,  $p_{\text{titre lösemi}}: 0,037$ ,  $p_{\text{titre solid}}:0,010$ ). KHT grubununu aşı sonrası koruyuculuk oranı anlamlı olmamakla birlikte diğeri gruplara göre düşöktü. Lösemi ve solid tümör grubunun aşı sonrası antikor titreleri aşı öncesi değeriilerine göre anlamlı olarak yüksekti ( $p_{\text{lösemi}}:0,027$ ,  $p_{\text{solid}}:0,043$ ). Ancak KHT grubunda, grubun aşı öncesi median antikor titreleri ile aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titreleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p:0,068$ ). Lösemi ve solid tümör grubu hastalarımızın aşıya iyi yanıt verdiği, KHT grubunun yaşadığı ciddi immunsupresif tedaviler sonrasında antikor yanıtının daha düşük olduğu görölmektedir.

Cheng ve arkadaşlarının lösemi ve solid tümör hastalarının alındığı çalışmada, tedavi sonrası 28 hastanın %66,7'si kabakulağa karşı koruyucu idi (98). Hasta grubumuzun tedavi sonrası kabakulağa karşı koruyuculuk oranı daha yüksek idi. Feldman ve arkadaşlarının çalışmasında yeni tanı almış olan 39 hastanın kemoterapi başlangıcında ve bitiminden 1-3 ay sonra kabakulak antikorlarını incelendi. Kabakulak için hastaların 38/39 (%97)'u tedavi öncesi seropozitifken, tedavi sonrası lösemi grubumuza benzer olarak 27/35 (%79) pozitif idi (115). Bu anti-kabakulak antikor düzeyinin tedaviden olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Erener ve arkadaşlarının çalışmasında 21 ALL tedavisi almış hastanın tedavi sonrası 15/21 (%71)'i seronegatif saptandı. Tek doz aşı sonrası 8/15 (53,3) hastada koruyucu yanıt

oluşturdu(102). Lösemi grubumuzda, farklı olarak aşı sonrası yanıtının daha yüksek olması bu çalışmada tedavi sonrası geçen sürenin daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Zignol ve arkadaşlarının çalışmasında 68/87 (%78) hematolojik malignite, 24/40 (%60) solid tümör hastasında anti kabakulak antikorları pozitif saptandı (65). Solid tümör hastalarındaki antikor yanıtlarıyla ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte, hastalarımızın antikor yanıtlarının daha iyi olması hasta grubumuzun büyük bir kısmını oluşturan Hodgkin hastalarının aldığı kemoterapinin yoğunluğunun daha az olması ve antikor yanıtını ciddi boyutta etkilememesinden kaynaklanmaktadır.

Ljungman ve arkadaşlarını çalışmasında, 54 KHT yapılan hastada, nakil öncesi seropozitif olan hastalarda, 2 yıl sonra kabakulak için %76 pozitiflik bulundu; GvHH gelişmesi bu oranları etkilememişti. 20 seronegatif hasta aşılandı ve %75 cevap sağlandı; izlemde ise 124 hastada, 7 yıl sonra kabakulakta %28 idi. Tek önemli faktör, hastanın KHT öncesi aşı olup olmamasıydı (89, 117). KHT grubumuzda aşı sonrası daha düşük yanıt elde edildi. KHT yapılan hastalarda nakil nedeni olan primer hastalıkların farklılığı da antikor yanıtlarının farklı olmasına neden olmaktadır. Spoulou ve arkadaşlarının çalışmasında, 30 çocukta KHT'dan 2 yıl sonra uygulanan MMR öncesi immunité kabakulak için % 33,3 idi. MMR ile kabakulakta uygun ve kalıcı bir cevap sağlanamadı. 1 ve 12. ayda, kabakulak için %46.6 ve 36,6 idi (106). Aşı sonrası antikor yanıtı benzer oranda düşük olan KHT grubumuzda ek doz aşılama kararı için antikor düzeylerinin takibi gerekmektedir.

Çalışmaya alınan 80 hasta suçüçeği antikoru açısından incelendiğinde 49 (%61,3) hastanın antikoru koruyucu kabul edilen (10 IU/ml) değerinin üzerindeydi. 31 (%38,8) hastanın anti-VZV antikoru <10 IU/ml idi. 31 hastanın 20'sine kızamık aşısı uygulandı. Aşı yapılan 20 hastanın 8 (%40) 'inde 1 ay sonra bakılan antikor titreleri negatif (<10 IU/ml), 12 (%60)'ında pozitif ( $\geq 10$  IU/ml) saptandı. Kızamık antikoru negatif olan 8 hastanın 4'üne 2. doz kızamık aşısı uygulandı ve 2. doz suçüçeği aşısı yapılan 4 hastada da koruyucu düzeyde antikor titresine ulaşıldı. Aşılama öncesi koruyuculuk lösemi grubunda 19/32 (%59,4), solid tümör grubunda 23/35 (%65,7), KHT grubunda 7/13 (%53,8) idi. 1. doz aşı sonrası, aşı yapılan hastaların lösemi grubunda %87,5'ünde, solid tümör grubunda %33,3'ünde KHT grubunun %66,7'sinde koruyuculuk sağlandı. 3 grubun aşı öncesi ve aşı sonrası koruyuculuk oranlarında ve median antikor titrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p_{\text{oran-önce}}:0,726$ ,  $p_{\text{oran-sonra}}:0,073$   $p_{\text{titre-önce}}:0,471$ ,  $p_{\text{titre-sonra}}:0,314$ ). Solid tümör grubunun aşı yapılan hastalarda aşı sonrası koruyuculuk oranı diğer gruplara göre anlamlı olmasa da düşüktü. Bu durum, solid

tümörlerden bazılarında son yıllarda daha yoğun kemoterapiler verilmesi nedeniyle immün sistemdeki baskılanmanın daha fazla olmasından kaynaklanabilmektedir. Tüm gruplarda aşı öncesi median antikor titreleri, aşı yapılan hastaların aşı sonrası median antikor titrelerinden yüksek idi. Paradoks gibi görünmekle birlikte, bu doğal ya da kemoterapi öncesi primer aşılama sonrası oluşan antikor cevabının kemoterapi sonrası aşı ile oluşturulan yanıtta daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Bancillo ve arkadaşları 20 seronegatif lösemi hastasına suçiçeği aşısı uygulayıp hastaların tamamında serokonversiyon elde etmiştir (119) Oka ve arkadaşları 10 lösemili hastaya suçiçeği aşısı uyguladıktan sonra hastaların 9'u seropozitif hale gelmiştir. 8 hastada hiçbir yan etki saptanmamıştır. 2 hastada hafif ateş ve papiloveziküler döküntü meydana gelmiştir. 6 yıllık izlemlerinde hastaların hiçbirinde zona gelişmemiştir (120). Sato ve arkadaşları tedavi alan 7 lösemi, 1 NHL hastasına kemoterapiye ara vermeden suçiçeği aşısı uygulayıp hastaların 4'ünde koruyucu yanıt elde edilmiştir. Hastaların izlemdeki 5-11 aylarında suçiçeği bulgularına rastlanmıştır. 4 hastanın 3'ünde remisyon induksiyonu tedavisi alınırken bazı hafif semptomlar ortaya çıkmış (121). Literatürdeki az sayıda çalışmada tedavi altındaki hastalarda suçiçeği aşısının etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Ancak tedavi sırasında aşının etkinliği ve güvenliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Redman ve arkadaşlarının çalışmasında, KHT yapılan 75 hastada, 4. aydan itibaren aylık aşılanan hastalarda 4 kat immünite artışı sağlanmıştır; viral reaktivasyon aşılanan ve aşılınmayan kollarda da aynı bulunmuş, ancak aşılananlarda hastalık daha hafif geçirilmiştir (73,122). Sauerbrei ve arkadaşları, KHT sonrası 12-23 ay arası aşılanan 15 çocuğu incelemiştir: seronegatif 9 hastadan 8'i aşı sonrası seropozitif olup ve 6'sı 2 yıl sonra dahi virus spesifik IgG düzeylerini korumuştur (73,123). Hata ve arkadaşları KHT'dan önce ve sonraki ilk 90 günde toplam 4 doz inaktive suçiçeği aşısı uygulayıp ve alıcılardaki zoster enfeksiyonu riskinin azaldığını görmüşlerdir. Bu korumanın suçiçeğine karşı oluşan CD4+ T lenfositlerin yenilenmesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (124). Kussmaul ve arkadaşlarının çalışmasında 68 KHT hastanın 28'ine canlı attenüe suçiçeği aşısı uygulanmasının ardından, hastaların 18 (%64)'inde anti-varicella zoster antikor düzeylere yükseldi. 3 hastada muhtemel pozitiflik saptanırken, 7 hasta seronegatif idi (125). Çalışmamızda da KHT uygulanmış hastalarda benzer oranda, orta düzeyde koruyuculuk sağlandı.

Çalışmamızda aşılama sonrası anti-suçiçeği antikor pozitiflik oranlarının düşük olması ek doz aşılama gerektirdiğini göstermektedir. Seropozitif hastaların antikor düzeylerinin takibi de koruyuculuğun güvenliğini sağlamak açısından faydalı olacaktır.

Sonuç olarak tedavi bitiminden sonraki 6.aydalösemi ve solid grubunda, nakil sonrası 12. ayda KHT grubunda difteri, tetanoz, hepatit A ve kızamıkçık aşılara karşı çok iyi bir yanıt aldık.Bu aşilar ile tüm gruplarda tek doz aşılamanın uygun olacağını gördük. Kabakulak aşısına karşı lösemi ve solid tümör grubunda iyi yanıt elde edilmesine karşın KHT grubununyanıtı daha düşük idi. Canlı aşılardan kızamık ve suçiçeğine, inaktive aşılardan boğmaca ve hepatit B'ye karşı 3 grup da orta seviyelerde koruyuculuk elde etti. Tedavi sonrası canlı aşılar karşı immunitite kaybı toksoid aşılar göre daha belirgindir. Aşılama yanıt da daha düşüktür. Bu aşıların antikor düzeyleri izlenerek elde edilen yanıtın kalıcılığının değerlendirilmesi, yanıtın azaldığı hastaların rapel doz uygulanması açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Grupların aşılar karşı oluşturduğu antikor yanıtlarındaki farklılıklar hastaların yaş, tedavi bitimi sonrası geçen süre, primer aşılama durumlarına göre farklılıklar göstermektedir. Özellikle alınan tedavinin yoğunluğu, sonrasında koruyuculuk oranlarını etkileyen başlıca faktörlerdendir. Solid tümör grubundaki hastalıkların heterojenitesi, hastaların aldıkları tedavi protokollerinin farklılığı aşı yanıtlarını da etkilemekteydi, ancak solid tümör hastaları ile ilgili aşılama çalışmalarının artırılması, hastalıklara özel immunizasyon şemalarının oluşturulmasına olanak verebilecektir.

Çalışmamızda yoğun kemoterapinin aşı ile önlenebilen infeksiyon hastalıklarına karşı koruyucu antikorların kaybına yol açtığı, lösemi ve solid tümör hastalarında 6. aydan itibaren inaktive, 12. aydan itibaren canlı aşılar, KHT hastalarında nakil sonrası 12. aydan itibaren inaktive, 24. aydan itibaren canlı aşılar aşılama başlatılarak güvenli ve etkin antikor yanıtının oluşturulabileceği görüldü. Ancak özellikle canlı aşılar karşı oluşan yanıtın toksoid aşılar göre daha zayıf olabildiği ve tekrar dozlarına antikor izlemlerine göre karar verilmesi gerekmektedir. Uygun primer aşılama ve toplum immunitesinin aşılama ile artırılması özellikle malinite hastalarının infeksiyonlarla karşılaşma riskini azaltıtedavi sonrası, aşı ile korunulabilen hastalıklara karşı yüksek immuniteye sahip olmalarına olanak sağlayacaktır.

## 6. SONUÇLAR

- Solid tümörlerden, lösemiler ve KHT grubuna doğru artan sıklıkta, hastalığın kendisine ve verilen tedavi rejimlerine bağlı olarak immun sistem baskılanmakta, sonucunda hastaların enfeksiyonlara karşı bağışıklığı azalmaktadır.
- Tedavi sonrası bağışıklıkları baskılanan bu hastaların yaşları, tedavi bitiminden itibaren geçen süreleri ve kullanılan immunsupresif tedavi rejimlerine bağlı olarak immuniteleri etkilenmekte, yeniden aşılınmaları gerekmektedir.
- Hastaların yaşlarına göre primer aşılamaalarının uygulanmış olması, hastalıklara karşı koruyuculuğun rölatif olarak yüksek olmasını sağlamakta, aşuya karşı yanıtı kolaylaştırmakta ve yapılacak aşı sayısını azaltmaktadır.
- Aşılar karşı iyi yanıt alınsa dahi literatürde de vurgulandığı gibi uzun dönemde immunité kaybı olasılığı vardır ve hastaların bu açıdan izlenmesi gerekmektedir.
- Aşıların etkinliğini hem aşı cinsine göre, hem de 3 ana hasta grubuna göre değerlendirdik; Lösemi ve solid tümör grubu hastalarının aldığı tedavilerin benzer olması nedeni ile, alınan cevap da benzerdi. Ancak KHT grubunda daha düşük yanıtlar elde edildi.
- Difteri, tetanoz gibi toksoid aşılar da tedavi sonrası hem bağışıklık kaybı daha az olmakta hem de az dozla yüksek yanıt elde edilmektedir. Ancak literatürde özellikle KHT grubunda uzun vadede immunité kaybı gözlenebilmektedir, bu nedenle hastalarımızda uzun dönem izlem gerekmektedir. Boğmaca aşısı da toksoid özellikte olmasına rağmen genel olarak hastaların koruyuculuk oranları düşüktür. Bunun nedeni yaş gruplarına göre farklı yapıda aşılar uygulanması olabilir (Tam hücre aşı- asellüler aşı)
- Hepatit B aşısı ülkemizde diğer aşılar göre daha geç Sağlık Bakanlığı aşı tablolarına girmiştir. Bu nedenle, daha eski hastalarda ön planda olmak üzere, aşı sonrası immunité düzeyleri düşüktür. Yıllar içinde rutin aşılamaalarla bu değerler değişebilir. Hepatit B aşısı rutin uygulamaya girmeden önce özellikle kontrolsüz kan transfüzyonları ciddi enfeksiyonlara neden olabilmekteydi. Ancak rutin aşılamaalar ve kontrollü kan kullanımı bu geçişi büyük ölçüde önlemektedir. Ayrıca tedavi esnasında yapılan aşı denemeleri de genellikle başarısız olmuştur. Bu nedenle planlı tedavilerde uygulama öncesi aşılama veya hastalık ve tedavi grubuna göre uygun sürede yeniden aşılama daha etkin bulunmuştur. Çalışmamızda her 3 grupta benzer ancak orta düzeyde cevap sağlandı. Uzun dönemde antikör düzeylerinin izlemi gerekmektedir.

- Pek çok ülkede aşı takvimlerinde “Endemik bölgeyi ziyaret edecekse aşılmalı” başlığındaki hepatit A aşısı ülkemizin de içinde olduğu gelişmekte olan ülkelerde ana tabloda yer almalıdır. Sağlık Bakanlığı aşı tablosunda yer almayan, ancak pek çok bireyin subklinik geçirdiği bu hastalıkta beklendiği üzere aşılama öncesi tüm gruplarda benzer şekilde koruyuculuk oranları düşüktür. Ancak tek doz aşıya yanıt çok iyi bulunmuştur. Bu cevabın devamlılığı, izlenerek belirlenecektir. Takipte immunité kaybı gelişirse doz sayısı artırılabilir.
- Canlı aşı grubunda Sağlık Bakanlığı aşı takviminin farklılıklar göstermektedir. Salgın durumlarına göre uygulanış zamanı değişik dönemlerde farklılıklar gösteren kızamık aşısında, tedavi öncesi uygulanan doz sayısı da aşı öncesi immunitede etkilidir. Çok kısıtlı bir grupta rutin aşılama eksikliği (aşı takviminde yer almadığı dönemlerde doğan hastalar veya doğal infeksiyonla karşılaşanlar için) bu cevapları etkileyebilir. Kızamık aşısındaki cevap uygulanan kemoterapinin yoğunluğu ile ters orantılı gözükmektedir.

Kızamıkçıkta muhtemelen doğal geçirme sıklığı ve uygun rutin aşılama ile sağlanan yüksek immunité tedavi sonrası daha az kayba uğramaktadır. Çalışmamızda tek doz aşıya tama yakın koruyuculuk sağlandı ancak uzun vadeli izlem sağlanmalıdır.

Kabakulakda ise KHT kolu dışında immunité kaybı daha azdır ve aşıya yanıt yüksektir (Lösemi grubu:%100, solid tümör grubu: %83,3, KHT grubu:%50). Buna karşınKHT kolunda immunité kaybı daha fazla, aşı cevabı daha düşüktür.

- Rutin aşılama tablolarında yer almayan suçiçeği ile doğal karşılaşmak küçük yaşlarda sıktır. Bunun yanında KT esnasında bazı hastalarda zona gelişimi de olmaktadır. Bu nedenle doğal immun yanıt yüksektir. Ancak KT uygulamaları ile yine de bu yanıt azalmaktadır. Tedavi esnasında aşılama denemeleri de oldukça etkindir. Tedavi sonrası en düşük immun cevap ve aşı sonrası en düşük cevap, beklendiği üzere KHT kolundadır. Solid tümör grubundaki düşük düzeyi açıklamak güçtür. Ancak bu durum hasta özelinde uygulanan immunsupresif tedavilerle bağlantılı olabilir.
- Günümüz toplumlarında her 500 erişkinden biri, çocukluk çağı kanserlerinden kurtulmuş bireyler olmaktadır. Bu nedenle hastalığın tedavisi yanında, uzun vadeli koruyucu yaklaşımlarla, hastaların normal yaşam sürelerini sağlayabilmeleri mümkün olacaktır.

## 7. ÖNERİLER

- Çocukluk çağı kanserleri nedeni ile kemoterapi almış ve/veya KHT uygulanmış hastaların, aldıkları tedavilere, yaşadıkları primer hastalıklara bağlı olarak immun sistemleri baskılanmakta, geçmişte edindikleri aşı ile korunulabilen hastalıklara karşı sahip oldukları koruyucu antikörlerin etkinliği azalmaktadır. İmmun sistemin yenilenmesi tedavi sonrası zaman almaktadır. Bu nedenle hastaların immun fonksiyonlarını geri kazanana kadar geçen sürede aşılantmaları uygun olmadığından toplum immunitesinin aşılama programları ile yükseltilmesi gerekmektedir.
- Lösemi ve solid tümör hastalarında immun sistemin yenilenmesininintoparlanmaya başladığı 6. ay, KHT hastalarında 12. ay civarında hastalar aşılama açısından değerlendirilmelidir ve özelleşmiş aşı programına göre aşılantmalıdır.
- Aşı sonrası takipte, koruyuculuğun sağlanması, korunması ve devamı açısından değerlendirmelere de önem verilmeli, gerektiğinde ek aşı dozları uygulanmalıdır.
- Hastalıklara, uygulanan tedavilere ve ülkelerin gereksinimlerine göre özelleşmiş standart aşı tabloları oluşturulmalıdır.
- Tedavi başarılarının artmasıyla yaşam süreleriuzayan hastaların, yaşam kalitelerini arttırmak için uygulanan pek çok program arasında aşı ile korunulabilen infeksiyonlarakarşı immunizasyon uygulamaları da yer almalıdır.



## 8. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim Dergisi 2007; 20(2):5-12.
2. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. Ped Blood & Cancer 2004; 43:452.
3. David G, Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. In: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Text Book Of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: 2007: 2116-22.
4. Ağaoğlu L. Lösemiler. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt: 1359-71.
5. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, eds. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th edition. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005:415-52.
6. Imbach P. General Aspects of Childhood Leukemia. In: Imbach P, Kühne T, Arceci R, eds. Pediatric Oncology A Comprehensive Guide. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006: 5-11.
7. Cairo MS, Bradley MD. Lymphoma. In: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Text Book Of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: 2007: 2123-26.
8. Anak S. Kök Hücre Transplantasyonu. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt:1419-24.
9. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 1998; 20: 451-57.
10. Alanko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of Blood B Lymphocytes and Serum Immunoglobulins After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 1992; 69: 1481-86.
11. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi TT. Recovery of Blood T-cell Subsets After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. Pediatr Hematol Oncol 1994; 11:281-92.
12. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children Treated with standard dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 169-86.
13. Layward L, Levinsky JR, Butler M. Long term abnormalities in T and B lymphocyte function in children following treatment for acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 1981;49:251-58.
14. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis 2007; 44: 635-42.

15. Anak S. Pediatrik Kök Hücre Nakli ve İnfeksiyonlar. In: Akova M, Akan H, eds. Febril Nötropeni. Ankara: 2010: s: 723-81.
16. Celkan T, Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim Dergisi 2007;20(2): 14-25.
17. Pui C, Ewans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354: 166-78.
18. Akı H. Akut lösemilerin Patolojik özellikleri. In: Özkan A eds. Pediatrik onkoloji. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 424-450.
19. ManeravR, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. Leukemia 2000; 14: 1354-61.
20. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flatrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. French-American-British (Fab) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br. J Haematology 1981;47:533-61.
21. James WV, Nancy LH, Richard UB. The World Health Organisation Classification of the Myeloid Neoplasm. Blood 2002;100:2292-302.
22. Ünüvar A. Akut miyeloblastik lösemi. Klinik Gelişim Dergisi 2007; 20(2):26-32.
23. Ronald Hoffman M, Bruce Furie, MD, Edward J. Hematology. In: Basic Principles and Practice. Newyork:Churchill Livingstone Inc, 2000: 1070-197.
24. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. JAMA 2003;290:2001-7.
25. Ağaoğlu L. Çocukluk çağı akut lösemilerinde yüksek risk kavramı ve güncel yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(1):72-7.
26. Margolin JF, Steuber CP, Pohlack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Pohlack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2010: 518-65.
27. Campbell PJ, Morley AA. Modelling a minimal residual disease-based treatment strategy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2003;122:30-38.
28. Ruccione K. Acute leukemia in children: current perspectives. Issues Compr Pediatr Nurs. 1983;6: 329-63.
29. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 2003;101:3809-17.

30. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527–37.
31. Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008;11:4477-89.
32. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
33. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, eds. *Pediatric Hematology*. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
34. Woods WG. Curing Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) at the Half-Way Point: Promises to Keep and Miles to Go Before We Sleep. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:565-9.
35. Hann IM, Webb DK, Gibson BE, Harrison CJ. MRC trials in childhood acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83 (1):108-12.
36. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2010: 591-644.
37. Anak S, Saribeyoğlu ET, Bilgen H, Unuvar A. Allogenic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: A single center experience. *Pediatr Blood cancer* 2005;44:654-9.
38. Anak S. Lenfomalar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediyatri*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt: 1373- 8.
39. Imbach P. Hodgkin Disease. In: Imbach P, Kühne T, Arceci R, eds. *Pediatric Oncology A Comprehensive Guide*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006:72-80.
40. Lanzkowsky P, Karayalçın G. Hodgkin's Disease. In: Lanzkowsky P, eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th edition. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005: 453-90.
41. Büyükpamukçu M. Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, eds. *Cancer in Children Clinical Management*: Oxford University Press, 1999; 119-36.
42. Büyükpamukçu M. Hodgkin's Dışı Lenfomalar. *Klinik gelişim dergisi* 2007; 20(2): 44-48
43. Atlas M. NonHodgkin Lymphoma. In: Lanzkowsky P, eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th edition. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005: 491-511.

44. Imbach P. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Imbach P, Kühne T, Arceci R, eds. Pediatric Oncology A Comprehensive Guide. Germany:Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006:62-69.
45. Ayan İ, Anak S, Ünüvar A. Sinir Dokusu Tümörleri. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt:1389-400.
46. Blaney SM, Daphne HK, Poussaint TY. Gliomas, Ependymomas and Other Nonembryonal Tumors of The Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2010: 747-71.
47. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF. Renal Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2010: 861-885.
48. Anak S, Ünüvar A. Böbrek Tümörleri. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt:1385-7.
49. Kebudi R. Çocukluk Çağında Mediasten Kitlelerine Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, No: 49: Mayıs 2006; 33-8.
50. Anak S. Kök Hücre Transplantasyonu. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 2.cilt:1419-1424.
51. Anak S. Çocukluk Çağı Hematolojik Hastalıklarında Kök Hücre Nakli Uygulamaları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(1).
52. Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP. Survivors of Children Cancer: An Australian Audit of Vaccination Status After Treatment. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 128-33.
53. Ibanez IM, Casas AA, Martinez OC, Aguado JE, Mateos MAM. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Allergol et Immunopathol 2003;31(6):303-10.
54. Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2010: 1190-1242.
55. Gross PA, Gardner P. Immunization and the Immunocompromised patient. Contemporary Oncology 1994; 2:40-51.

56. Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH). Immunisation of the immunocompromised child, best practice statement. United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2002. (available at <http://www.rcpch.ac.uk/Health-Services/Immunisation>).
57. Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13: 2431-48.
58. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84: 304-15.
59. Walsh TJ, Hiemenz J, Pizzo PA. Evolving risk factors for invasive fungal infections: all neutropenic patients are not the same (editorial). *Clin Infect Dis* 1994;18: 793-98.
60. Mackall C, Fleisher T, Brown M, et al. Age, thymopoiesis, and CD4(+) T lymphocyte regeneration after intensive therapy. *N England J Med* 1995; 332:143-49.
61. Yüksel L. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Çocuk ve Erişkinde Bağışıklama (Aşılama ve immunglobulin Kullanımı) Sempozyumu Kitabı, 7-8 Mayıs 1998, İstanbul: 47-57.
62. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, et al. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and haemophilus influenzae type b. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26: 727-34.
63. Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jonmundsson GK, Jonsson OG, Thorsson AV, Haraldsson A. Immunoglobulin class and subclass concentrations after treatment of childhood leukaemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18:167-72.
64. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ. Revaccination of Children after Completion of Standard Chemotherapy for Acute Leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44 :635-42.
65. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004;101:635- 641.
66. Smith S, Schiffman, Karayalcın G, Bonagura V. Immunodeficiency in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster therapy. *J Pediatr* 1995;127:68-75.
67. Azuma E, Nagai M, Jiang Q, et al. CD4(+) T lymphocytopenia in long term survivors following intensive chemotherapy in childhood cancers. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30:40-5.
68. Nilsson A, De Milito A, Nordin M, Narita M, Grillner L, Chiodi F, et al. Current Chemotherapy Protocols for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Induce Loss of Humoral Immunity to Viral Vaccination Antigens. *Pediatrics* 2002;109; e91.

69. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Avidity of Tetanus and Hib antibodies after childhood acute lymphoblastic leukemia- implications for vaccination strategies. *Acta Paediatrica* 2006; 95:701-6.
70. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR-4): 1-40.
71. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. Immunocompromised children. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, 2006: 71-85.
72. Cengiz AB. Bağışıklığın Baskılandığı Durumlarda Aşılama. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2 (Özel Sayı 1): 68-75.
73. Avigan D, Pirofski L, Lazarus HM, Vaccination against infectious disease following Hematopoietic stem cell transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2001; 7: 171-83.
74. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, et al. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow, *Blood* 1996;88:2775-9.
75. Henon R, Liang H, Beck-Werth G, et al. Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:285-91.
76. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stemcell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000; 49 (RR-10): 1-128.
77. Rapoport AP. Review Immunity for tumors and microbes after autotransplantation: if you build it, they will (not) come. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 239–47.
78. Ljungman P, Engelhard D, de la Ca´mara R, et al. for the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Special report, Vaccination of stem cell transplant recipients: Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35: 737–46.
79. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious

- diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Bone Marrow Transplantation 1995; 15: 455–60.
80. Machado CM. Reimmunization after bone marrow transplantation – current recommendations and perspectives, Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2004; 37: 151-58.
81. Gökçay G. Aşı Uygulamaları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1.cilt:65-77.
82. Yurdakök M. Aşılamanın Tarihi. Katkı Pediatri Dergisi 2006;28(5-6):530-553.
83. Abrosino DM, Molrine DC. Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7:1027-51.
84. Centers of disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years United States, MMWR:11 February 2011;60(05);1-4 (available <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#mmwr>)
85. Yıldırım İ. Kızamık-Kabakulak- Kızamıkçık Aşıları. Katkı Pediatri Dergisi 2006; 28(5-6): 604-22.
86. American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, 2006:441-52.
87. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, 2006:574-79.
88. American Academy of Pediatrics. Mumps. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, eds. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, 2006: 464-468.
89. Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps and rubella vaccine, J Infect Dis 1989;159: 610-15.
90. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, et al. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation, Bone Marrow Transplant 1992; 9: 427-32.
91. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Klinik Gelişim Dergisi 2005; 18(3) : 2-19.
92. Çetingül N, Kavaklı K, Vergin C, et al. Hepatitis B, Hepatitis C, CMV and HIV markers in pediatric malignancies. Türk J Cancer 1994;24 (4):175-80.

93. Berberoğlu S, Büyükpamukçu M, Sarıalioğlu F, et al. Hepatitis B vaccination in children with Cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 171-8.
94. Ulukol B. Pnömonokok Aşıları. *Klinik Gelişim Dergisi* 2005; 18(3) :44-50.
95. Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2004:589-624.
96. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995; 171:93-8.
97. Fioredda F, Plebani A, Hanau G, et al. Re-immunization schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol* 2005; 74:20-23.
98. Cheng FWT, Leung TF, Chan PKS, et al. Humoral Immune Response After Post-Chemotherapy Booster Diphtheria- Tetanus- Pertussis Vaccine in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:248-53.
99. Galazka AM. Immunological Basis for Immunization / Module 2: Diphtheria. World Health Organization Global Programme for Vaccines and Immunization Expanded Programme on Immunization, Switzerland 1993; 3-5.
- (available: <http://www.who.ch/programmes/gpv/gEnglish/avail/gpvcatalog/catlog1.htm>)
100. Borrow R, Balmer P. Immunological Basis for Immunization / Module 3: Tetanus. World Health Organization Immunization, vaccines and biologicals Switzerland 1996; 8-10.
101. Zengin E, Sarper N. Humoral Immunity to Diphtheria, Tetanus, Measles, and Hemophilus Influenzae Type b in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Response to Re-Vaccination. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53: 967-72.
102. Tuğba Erener. ALL'li Hastalarda Aşı ile Korunulabilen Hastalıklara Karşı Bağışıklığın Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Uzmanlık Tezi. 2002.
103. Von der Hardt K, Jüngert J, Beck JD, Heininger U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents- a retrospective analysis. *Vaccine* 2000; 18: 2999-3004.
104. Howell L, Mensah A, Brennan B, Makin G. Detection of Recurrence in Childhood Solid Tumors. *Cancer* 2005; 103(6): 1274-9.



105. Patel SR, Cohen BJ, Borrow R, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007; 44(5): 625-34.
106. 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 Transplant 2004; 33(12): 1187-90.
107. Nagler A, Ilan Y, Adler R, et al. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 475-78.
108. Lum LG, Seigneuret MC, Storb R. The transfer of antigen-specific humoral immunity from marrow donors to marrow recipients. Journal of Clinical Immunology 1986; 6: 389-96.
109. Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, et al. Immune status and immun response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. Bone marrow Transplantation 1994; 14: 225-27.
110. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis 1990; 162: 496-500.
111. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. Randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1997; 19:933-938.
112. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1998; 22:67-71.
113. Machado CM, Rocha IF, Diomedes B, et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination and persistence of immunity after BMT. The Ninth International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. Assisi, Italy, 1996:23-26.
114. Godoi ER, de Souza VA, Cakmak S, et al. Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;38(1):37-40.
115. Feldman S, Andrew M, Norris M, et al. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. Clin Infect Dis 1998; 27(2):388-90.

116. Feldman S, Gigliotti F, Bockhold C, et al. Measles and rubella antibody status in previously vaccinated children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16:308-11.
117. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, et al. Long term immunity to measles mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 1994; 84:657-663.
118. Brodman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005;146(5):654-61
119. Bancillon A, Leblanc T, Baruchel A, et al. Study of tolerance and effectiveness of a varicella vaccine in leukemic children. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33(6):555-6
120. Oka T, Iseki K, Oka R, Sakuma S, Yoshioka H, Takahashi M. Evaluation of varicella vaccine in childhood leukemia. Observation over 6 years. *Biken J*1984;27(2-3):103-9.
121. Sato Y, Miyano T, Kawauchi K, Yokoyama M. Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia and malignant lymphoma. *Biken J*1984;27(2-3):111-3.
122. Redman RL, Nader S, Zerboni L et al, Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine, *J Infect Dis* 1997;176:578-85.
123. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U et al, Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation, *Bone Marrow Transplant* 1997;20:381-83.
124. Hata A, Asanuma H, Rinki M, et al. Use of inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 26-34.
125. Kussmaul SC, Horn BN, Dvorak CC, et al. Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: 1602–06.

## 9. EKLER

### Ek 1: Gönüllü Bilgilendirme-onay formu

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,  
PEDIATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

Çocukluk Çağı Kanseri Nedeniyle Tedavi Almış ve/veya Kök Hücre Transplantasyonu  
Uygulanmış Hastalarda Aşılamanın Etkinliği Konulu Proje

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

#### Sayın Anne / Baba

Çocukluk çağında görülen lösemi, habis tümör hastalarında ve çeşitli nedenlerle kemik iliği nakli uygulanan hastalarda hastalığın kendisi ve tedavi sürecinde kullanılan ilaçların bağışıklık sistemi üzerine çeşitli etkileri vardır. Bunlar deri bütünlüğü gibi fiziksel savunma mekanizmalarında bozulmalar, öldürücü hücrelerin sayılarında azalmalar vb. olarak sıralanabilir. Kemoterapi almakta olan hastalarda akyuvarların sayılarının azalmasına ve fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak bakteri, virus ve mantar enfeksiyonlarının sıklığı artar. Bağışıklık sistemindeki bu değişiklikler sonrası hastane enfeksiyonlarının yanı sıra aşı ile korunabilen enfeksiyonlar da bu hastalarda iyileşmeyi güçleştirmekte, olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocukların aşılama iki açıdan önemlidir: Birincisi hastayı ciddi enfeksiyonlardan korumak, ikincisi çocuk felci gibi enfeksiyon yapan mikroorganizmalara karşı bağışık kişi sayısını arttırmaktır ki bu da halk sağlığı açısından önemlidir.

Onkoloji hasta grubunda, aşılama ve bağışıklık sisteminin durumu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunda kanserin tipi ve verilen tedavinin yoğunluğu belirtilmeksizin, sonuçlar karışık bir populasyon baz alınarak ortaya çıkarılmıştır. 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalar ile kanser hastalarının bağışıklanmasının güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kanser kemoterapi ve radyoterapi protokolleri 1990'lı yıllarda giderek yoğunlaştırılmış olup bağışıklama ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalar şu andaki durumu temsil edememektedir. Son yıllarda giderek artan çalışmalarda kemoterapi sırasında koruyucu antikörlerin azaldığı, koruyuculuğun yitirildiği, tedavi sonrası çeşitli aşılama rejimleri ile tekrar etkinin sağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak çağdaş kemoterapi

protokolleri ile tedavi edilen hastalarda, aşı ile korunabilen hastalıklara karşı bağışıklık durumları ve en uygun bağışıklama halen net olarak bilinmemektedir. Bu nedendir ki kemoterapisi tamamlanmış lösemi, habis tümörlü hastalar ve kemik iliği nakili uygulanmış hastaların aşılara yanıtını değerlendirmek ve bu hastalar için bir aşılama protokolü oluşturmak amacıyla bir tıbbi araştırma yapmayı amaçladık. Bu tedavisi biten ve rutin olarak çocukluk çağı aşıları tekrarlanan hastalarımızda, aşilar öncesi ve sonrası bazı testler yapılacaktır. Bu amaçla çocuğunuzdan aşılara başlamadan önce ve aşilar tamamlandıktan sonra toplam 2 kez birer tüp kan örneği alınacaktır. Kan örneklerinden, aşilara karşı vücudumuzun ürettiği immunglobulin G (IgG) adı verilen koruyucu proteinlerin analizi yapılacaktır. Eğer bu ölçülen Ig G değerleri hastalıktan koruyucu değerlerin altında çıkarsa, bu, çocuğunuzun bu hastalığa karşı yeterince bağışıklanmadığı anlamına gelmektedir. Bu durumda çocuğunuz IgG değeri düşük çıkan aşı için tekrar aşılanacaktır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır. Aşilar üst kol bölgesine uygulanacaktır. Rutin yapılan çocukluk çağı aşıları sonrası enjeksiyon yerinde hafif kızarıklık, şişlik ve 38C'yi geçmeyen ateş gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bunlar beklenen yan etkilerden farklı değildir ve vücutta olumsuz etki yaratması beklenmemektedir. Kan analizini çocuğunuza yaptırmayabilirsiniz. Bu durum takip ve tedavisinde olumsuz bir soruna yol açmayacaktır. Ancak bu durumda çocuğunuzun bu aşilar öncesi bağışıklık durumu ve aşilar sonrası koruyuculuk kazanıp kazanmadığı öğrenilemeyecektir.

Bu araştırma sırasında çocuğunuza ait bilgiler hekimle arasında gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve çocuğunuza ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır.

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğunuzun araştırmadan çekebilirsiniz(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavisinde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar ailenin onayına bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).

Araştırma sırasında çocuğunuz bir sağlık sorunu ile karşılaşır; herhangi bir saatte, **Dr Elif ERDEM ÖZCAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31662, cep tel: 0532 550 80 51** telefonlarından arayabilirsiniz.

**Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı):** Dr Elif ERDEM ÖZCAN

**Tarih:**

**İmza:**

### **Katılımcının/Hastanın Beyanı**

Sayın Dr.....tarafından **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji’de** tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” (denek) olarak davet edildi.

Çocuğum bu araştırmaya katılırsa hekim ile arasında kalması gereken bilgilerin gizli kalacağına, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çocuğumun çekileceğini önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Bu durumun çocuğumun takip ve tedavisinde olumsuz bir durum yaratmayacağı konusunda bana güvence verildi.

Ayrıca araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı da tutulabilir. Bu durumda da çocuğumun takip ve tedavisinde olumsuz bir durum yaratmayacağı konusunda bana güvence verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuğumda meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşsak; **Dr Elif ERDEM ÖZCAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31662, cep tel: 0532 550 80 51** herhangi bir saatte, arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya çocuğum katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun bu araştırmaya katılmasını reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” (denek) olarak yer almasına karar verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı):** Dr. Elif ERDEM ÖZCAN

**Tarih:**

**İmza:**

**Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...):**

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)**

**Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:**

**Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi:**

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,  
PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

Çocukluk Çağı Kanserleri Nedeniyle Tedavi Almış ve/veya Kök Hücre Transplantasyonu  
Uygulanmış Hastalarda Aşılamanın Etkinliği Konulu Proje

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

**Sayın Katılımcı (Çocuk/ Genç)**

Çocukluk çağında görülen lösemi, habis tümör hastalarında ve çeşitli nedenlerle kemik iliği nakli uygulanan hastalarda hastalığın kendisi ve tedavi sürecinde kullanılan ilaçların bağışıklık sistemi üzerine çeşitli etkileri vardır. Bunlar deri bütünlüğü gibi fiziksel savunma mekanizmalarında bozulmalar, öldürücü hücrelerin sayılarında azalmalar vb. olarak sıralanabilir. Kemoterapi almakta olan hastalarda akyuvarların sayılarının azalmasına ve fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak bakteri, virus ve mantar enfeksiyonlarının sıklığı artar. Bağışıklık sistemindeki bu değişiklikler sonrası hastane enfeksiyonlarının yanı sıra aşı ile korunabilen enfeksiyonlar da bu hastalarda iyileşmeyi güçleştirmekte, olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocukların aşılama iki açıdan önemlidir: Birincisi hastayı ciddi enfeksiyonlardan korumak, ikincisi çocuk felci gibi enfeksiyon yapan mikroorganizmalara karşı bağışık kişi sayısını arttırmaktır ki bu da halk sağlığı açısından önemlidir. Bu enfeksiyonların sıklığı tedavinin kesilmesiyle azalsa da bağışıklık sisteminin iyileşmesi için belli bir süre geçmesi gerekir. Bu hastalarda erken dönemde aşı etkinlikleri de düşüktür.

Onkoloji hasta grubunda, aşılama ve bağışıklık sisteminin durumu ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunda hastalığın tipi ve verilen tedavinin yoğunluğu belirtilmeksizin, sonuçlar karışık bir populasyon baz alınarak ortaya çıkarılmıştır. 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalar ile kanser hastalarının bağışıklanmasının güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak kanser kemoterapi ve radyoterapi protokolleri 1990'lı yıllarda giderek yoğunlaştırılmış olup bağışıklama ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalar şu andaki durumu temsil edememektedir. Son yıllarda giderek artan çalışmalarda kemoterapi sırasında koruyucu antikörlerin azaldığı, koruyucunun yitirildiği, tedavi sonrası çeşitli aşılama rejimleri ile tekrar etkinin sağlandığı gösterilmiştir. Sonuç olarak çağdaş kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hastalarda, aşı ile korunabilen

hastalıklara karşı bağışıklık durumları ve en uygun bağışıklama halen net olarak bilinmemektedir. Bu nedenledir ki kemoterapisi tamamlanmış lösemi, habis tümörlü hastalar ve kemik iliği nakili uygulanmış hastaların aşılara yanıtını değerlendirmek ve bu hastalar için bir aşılama protokolü oluşturmak amacıyla bir tıbbi araştırma yapmayı amaçladık. Bu tedavisi biten ve rutin olarak çocukluk çağı aşıları tekrarlanan hastalarımızda, aşilar öncesi ve sonrası bazı testler yapılacaktır. Bu amaçla sizden aşılara başlamadan önce ve aşilar tamamlandıktan sonra toplam 2 kez birer tüp kan örneği alınacaktır. Kan örneklerinden, aşilara karşı vücudumuzun ürettiği immunglobulin G (IgG) adı verilen koruyucu proteinlerin analizi yapılacaktır. Eğer bu ölçülen Ig G değerleri hastalıktan koruyucu değerlerin altında çıkarsa, bu, sizin bu hastalığa karşı yeterince bağışıklanmadığınız anlamına gelmektedir. Bu durumda size IgG değeri düşük çıkan aşı tekrar uygulanacaktır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır. Aşilar üst koldan uygulanacaktır. Çocukluk çağında rutin yapılan aşilar sonrası enjeksiyon yerinde hafif kızarıklık, şişlik ve 38C'yi geçmeyen ateş gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bunlar beklenen yan etkilerden farklı değildir ve vücutta olumsuz etki yaratması beklenmemektedir. Kan analizini yaptırmayabilirsiniz. Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir soruna yol açmayacaktır. Ancak bundurumda bu aşilar öncesi koruyuculuk durumunuz ve aşı sonrası bağışıklık kazanıp kazanmadığınız öğrenilemeyecektir.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır.

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar ailenin onayına bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.



İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşırsanız; herhangi bir saatte, **Dr Elif ERDEM ÖZCAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31662 , cep tel: 0532 550 80 51** telefonlarından arayabilirsiniz.

**İlişki kuracağınız kişi (Araştırmacı):** Dr Elif ERDEM ÖZCAN

**Tarih:**

**İmza:**

#### **Katılımcının/Hastanın Beyanı**

Sayın Dr.....tarafından **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji'de** tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile arasında kalması gereken bilgilerin gizli kalacağına, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Bu durumun takip ve tedavimde olumsuz bir durum yaratmayacağı konusunda bana güvence verildi.

Ayrıca araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Bu durumda da takip ve tedavimde olumsuz bir durum yaratmayacağı konusunda bana güvence verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşılırsak; **Dr Elif ERDEM ÖZCAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31662, cep tel: 0532 550 80 51** herhangi bir saatte, arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer bu araştırmaya katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya katılmayı kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı):** Dr Elif ERDEM ÖZCAN

**Tarih:**

**İmza:**

**Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...):**

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)**

**Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:**

**Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi:**

**Ek 2: Lösemi, solid tümör, KHT grubu hastaların verileri**

No	CİNSİYET	TANI	GRUP	Tanı Yaşı(yıl)	Yaş(yıl)	KT sonrası süre(ay)
1	E	ALL	1	2,42	6,50	9
2	E	ALL	1	7,42	12,83	30
3	K	NBL	2	1,08	2,58	13
4	E	ALL	1	0,42	3,25	7
5	K	KHT	3	13,00	15,58	32
6	K	AML	1	8,00	16,50	84
7	E	ALL	1	11,08	16,42	31
8	E	RMS	2	8,17	9,42	13
9	E	ALL	1	8,50	12,08	8
10	E	ALL	1	3,42	15,67	108
11	E	HH	2	17,00	18,75	12
12	E	KHT	3	11,17	13,17	24
13	E	HH	2	9,58	13,25	40
14	E	ALL	1	9,25	18,00	65
15	K	ALL	1	9,58	13,50	6
16	K	HH	2	13,00	17,17	50
17	E	ALL	1	2,83	7,17	11
18	K	ALL	1	2,92	7,00	8
19	K	ALL	1	13,00	16,83	11
20	K	KHT	3	8,00	9,67	19
21	E	KHT	3	1,42	3,75	20
22	K	ALL	1	11,25	15,83	15
23	K	NBL	2	1,75	3,42	16
24	E	ALL	1	6,33	10,25	7
25	K	HH	2	12,00	16,00	35
26	E	WILMS	2	4,75	6,33	15
27	E	KHT	3	10,25	12,00	18
28	K	ALL	1	2,08	6,83	18
29	K	RMS	2	5,75	8,25	17
30	K	HH	2	11,00	13,00	10
31	E	ALL	1	9,75	13,42	6
32	K	ALL	1	17,00	20,67	6
33	E	EWING	2	5,00	5,83	6
34	E	NHL	2	12,00	14,58	14
35	E	HH	2	8,92	10,58	16
36	E	ALL	1	8,58	13,00	13
37	E	HH	2	5,00	9,42	42
38	E	WILMS	2	5,08	6,17	13
39	E	NHL	2	3,08	4,00	9
40	E	ALL	1	5,25	9,00	8
41	K	HH	2	12,33	14,83	14

No	CİNSİYET	TANI	GRUP	Tanı Yaşı(yıl)	Yaş(yıl)	KT sonrası süre(ay)
43	E	ALL	1	4,17	7,25	7
44	E	NBL	2	0,92	2,75	11
45	K	NBL	2	5,00	7,92	20
46	K	WILMS	2	3,50	5,00	14
47	E	HH	2	6,33	8,50	13
48	E	WILMS	2	4,25	5,33	6
49	E	KHT	3	15,75	17,25	16
50	E	KHT	3	4,00	5,42	17
51	E	KHT	3	9,00	10,00	12
52	E	HH	2	6,33	8,08	8
53	K	AML	1	14,00	23,00	96
54	K	RMS	2	5,50	7,42	10
55	E	ALL	1	5,00	9,67	6
56	E	ALL	1	12,00	16,00	7
57	E	HH	2	11,50	20,00	100
58	K	KHT	3	4,75	7,17	29
59	E	HH	2	14,25	15,75	7
60	K	ALL	1	11,75	17,00	25
61	E	HH	2	4,50	7,08	18
62	K	AML	1	10,33	13,00	10
63	E	HH	2	9,00	12,33	24
64	K	HH	2	14,75	16,50	8
65	K	HH	2	7,83	10,00	13
66	E	ALL	1	2,00	13,00	96
67	E	WILMS	2	3,50	4,25	6
68	K	KHT	3	11,00	14,42	41
69	E	KHT	3	11,92	13,00	12
70	E	WILMS	2	1,58	15,00	36
71	E	HH	2	13,25	15,25	10
72	E	HH	2	13,42	18,92	53
73	E	ALL	1	8,00	19,50	98
74	E	ALL	1	8,33	19,33	96
75	K	ALL	1	5,00	16,50	100
76	E	AML	1	15,33	16,83	10
77	K	ALL	1	12,00	16,00	11
78	E	KHT	3	2,67	4,17	18
79	K	KHT	3	6,00	7,50	14
80	E	ALL	1	2,50	6,83	12

No	AntiHBs0	AntiHBS1	AntiHBs2	Difteripre	Difteripost	Tetanoz pre	Tetanoz post
1	1	1	>100	0,050	>1	0,16	
2	2	>100		0,500		0,22	
3	50			0,050	0,960	0,20	
4	0	2	>100	0,080	>1	0,06	1,85
5	0	0	>100	0,050	0,740	0,04	0,98
6	>100			0,030	>1	3,9	
7	>100			>1		>5	
8	95			0,330		1,8	
9	5	>100		0,800		2,5	
10	29			0,050	>1	0,04	>5
11	0	0	85	>1		2	
12	15			0,230		0,88	
13	0	0	>100	0,230		0,15	
14	45			0,440		0,65	
15	0	>100		0,360		0,4	
16	76			0,090	>1	0,89	
17	0	>100		>1		>5	
18	0			0,350		0,86	
19	0	49		0,650		1,58	
20	>100			0,960		0,03	0,98
21	>100			>1		0,76	
22	0	33		0,430		0,44	
23	>100			>1		4,9	
24	0	85		0,050	>1	0,12	
25	5	>100		>1		>5	
26	>100			>1		>5	
27	>100			0,090	>1	0,25	
28	>100			>1		3,8	
29	21			>1		1	
30	0	0	>100	0,050	0,550	0,6	
31	0	0	36	0,390		0,19	
32	0	0	>100	>1		0,75	
33	97			>1		>5	
34	0	>100		>1		1,5	
35	1	>100		0,330		3,9	
36	>100			0,090	>1	0,3	
37	14			0,095	0,780	0,05	0,82
38	>100			>1		>5	
39	6	>100		0,460		0,62	
40	7	>100		0,390		0,4	
41	75			0,580		0,32	
42	>100			0,370		0,9	

No	AntiHBs0	AntiHBS1	AntiHBs2	Difteripre	Difteripost	Tetanoz pre	Tetanoz post
43	0	0	49	0,650		0,75	
44	8	25		0,050	>1	0,05	3,3
46	36			>1		4,75	
47	0	0	>100	0,310		0,07	4
48	19			>1		4	
49	0	0	>100	0,130		0,085	0,26
50	0	>100		0,090	>1	0,16	
51	9	>100		0,025	>1	0	>5
52	6	>100		>1		>5	
53	0			>1		1,8	
54	95			>1		4,8	
55	0			0,580		0,42	
56	0	4	98	0,170		0,59	
57	>100			0,880		3	
58	2	>100		0,930		0,085	2,4
59	>100			0,500		0,88	
60	>100			0,220		0,64	
61	24			0,480		0,45	
62	0	>100		0,200		0,6	
63	5	>100		0,050	0,390	0,06	0,2
64	60			0,920		0,88	
65	0	0	79	0,090	0,280	0,11	
66	0	0	85	0,020	0,100	0,015	1,6
67	>100			0,650		0,88	
68	>100			>1		0,47	
69	0	1	>100	0,280		0,085	2,1
70	26			0,940		0,42	
71	96			0,330		0,34	
72	0	>100		0,260		0,63	
73	0	0	>100	0,120		0,12	
74	0	65		0,230		0,14	
75	0			0,820		0,57	
76	>100			>1		4,92	
77	12			0,050		0,085	
78	60			0,080		0,19	
79	6			0,040		0,03	
80	0			0,020		0,035	

No	Pertusispre	Pertusispost	kızamık0	kızamık1	kızamık2	Rubellapre	Rubellapost
1	8	85	8	142		1	154
2	4		75			>500	
3	69		25			250	
4	3	>150	15			1	350
5	32		5	16		248	
6	21		2	7	9	>500	
7	143		38			>500	
8	23		>250			2	145
9	>150		7	150		1	348
10	132		65			>500	
11	40		23			185	
12	25		4	8	9	225	
13	>150		7	>250		>500	
14	62		2	26		450	
15	3		6	9	26	>500	
16	18		4	32		430	
17	3	6	2	7	154	36	
18	62		8	125		1	137
19	17	24	3	40		500	
20	6		16			63	
21	85		3	12		3	132
22	5		117			>500	
23	>150		11			>500	
24	6		3			1	
25	50		9	135		>500	
26	130		4	>250		30	
27	88		5	36		4	52
28	>150		19			435	
29	5		4	6	6	32	
30	>150		8	32		>500	
31	16		80			>500	
32	>150		7	245		260	
33	5	14	5	11		261	
34	27		54			330	
35	47		8	140		62	
36	5	23	9	30		90	
37	47		9	>250		>500	
38	18		9	210		380	
39	7	13	187			>500	
40	4	14	2	208		2	42
41	68		55			>500	
42	45		57			>500	
43	13	78	5			323	

No	Pertusispre	Pertusispost	kızamık0	kızamık1	kızamık2	Rubellapre	Rubellapost
----	-------------	--------------	----------	----------	----------	------------	-------------

45	12	78	39				450		
47	3	4	15				>500		
48	14		3				2		
49	9	16	6				34		
50	81		4				8		
51	2	25	5				40		
52	10	129	27				>500		
53	129		18				>500		
54	10	16	2	16			1	350	
55	13		9				>500		
56	9	106	4				>500		
57	25		82				38		
58	5	6	18				1	440	
59	14	130	9				1		
60	>150		8	185			34		
61	16	>150	8	192			41		
62	>150		>100				>500		
63	>150		3	>250			243		
64	18	>150	16				>500		
65	10	>150	5	97			>500		
66	>150		2	21			325		
67	8	>150	30				37		
68	19	104	5	8	22		346		
69	12		3				>500		
70	21		7				18		
71	95		3	12			346		
72	30		64				34		
73	125		4	4	>250		380		
74	54		42				448		
75	>150		7				130		
76	15	12	62				>500		
77	15		5				>500		
78	12		4				35		
79	13		6				2		
80	12		1				2		

No	Kabak0	kabakulak1	kabakulak2	VZV 0	VZV1	VZV2	HAV0	HAV1	HAV2
----	--------	------------	------------	-------	------	------	------	------	------



1	18			7	>150		NEGATİF	POZİTİF	
2	>150			9	>150		NEGATİF	POZİTİF	
3	102			4	6	>150	NEGATİF	POZİTİF	
4	>150			8	10		NEGATİF	POZİTİF	
5	5	8	>150	27			NEGATİF	POZİTİF	
6	9	22		>150			POZİTİF		
7	122			>150			POZİTİF		
8	37			18			NEGATİF		
9	137			5	>150		NEGATİF	POZİTİF	
10	115			>150			POZİTİF		
11	>150			>150			NEGATİF	POZİTİF	
12	5	>150		3	20		NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF
13	10			96			NEGATİF	POZİTİF	
14	>150			>150			POZİTİF		
15	4	130		43			POZİTİF		
16	79			>150			NEGATİF	POZİTİF	
17	14			9	68		NEGATİF	POZİTİF	
18	8	>150		40			POZİTİF		
19	28			94			NEGATİF	POZİTİF	
20	10			93			POZİTİF		
21	9	130		4	>150		POZİTİF		
22	137			>150			NEGATİF	POZİTİF	
23	>150			>150			POZİTİF		
24	5			2			NEGATİF	POZİTİF	
25	50			54			POZİTİF		
26	>150			>150			NEGATİF	POZİTİF	
27	6	8	96	>150			POZİTİF		
28	110			6	120		NEGATİF	POZİTİF	
29	32			73			POZİTİF		
30	125			>150			NEGATİF	POZİTİF	
31	7	135		>150			NEGATİF	POZİTİF	
32	125			>150			POZİTİF		
33	5	>150		3	17		POZİTİF		
34	45			>150			POZİTİF		
35	>150			63			NEGATİF	POZİTİF	
36	6	>150		8	30		NEGATİF	POZİTİF	
37	26			35			NEGATİF	POZİTİF	
38	57			4	7	>150	NEGATİF	POZİTİF	
39	>150			5	6	65	NEGATİF	POZİTİF	
40	8	>150		2	2		POZİTİF		
41	>150			>150			NEGATİF	POZİTİF	
42	>150			>150			POZİTİF		
43	140			8			NEGATİF	POZİTİF	
44	6	>150		6	6		POZİTİF		
45	88			8	>150		POZİTİF		
No	Kabak0	kabakulk1	kabakulk2	VZV 0	VZV1	VZV2	HAV0	HAV1	HAV2

46	>150			>150		NEGATİF	POZİTİF
47	30			2	2	NEGATİF	POZİTİF
48	47			3		NEGATİF	
49	74			146		NEGATİF	POZİTİF
50	7			24		NEGATİF	POZİTİF
51	3			72		NEGATİF	POZİTİF
52	>150			>150		NEGATİF	POZİTİF
53	>150			30		POZİTİF	
54	6	118		4	4	NEGATİF	POZİTİF
55	>150			3		NEGATİF	
56	133			112		POZİTİF	
57	9	87		>150		NEGATİF	POZİTİF
58	100			6	4	NEGATİF	POZİTİF
59	31			4		NEGATİF	POZİTİF
60	12			>150		NEGATİF	POZİTİF
61	7	7	>150	8	>150	POZİTİF	
62	21			>150		POZİTİF	
63	15			14		NEGATİF	POZİTİF
64	71			35		NEGATİF	POZİTİF
65	>150			73		NEGATİF	
66	>150			40		NEGATİF	POZİTİF
67	123			5		NEGATİF	POZİTİF
68	84			96		POZİTİF	
69	>150			4		POZİTİF	
70	88			30		NEGATİF	
71	5	111		91		NEGATİF	POZİTİF
72	>150			>150		POZİTİF	
73	75			>150		POZİTİF	
74	1			100		NEGATİF	
75	18			36		NEGATİF	
76	81			>150		NEGATİF	
77	>150			3		NEGATİF	
78	5			5		POZİTİF	
79	13			7		POZİTİF	
80	5			4		NEGATİF	

AntiHBs : <10 IU/mL: negatif ≥10 IU/mL:pozitif

Difteri IgG : <0,01IU/mL: negatif 0,01-0,1 IU/mL: zayıf pozitif ≥0,1 IU/mL: kuvvetli pozitif

Tetanoz IgG : <0,1 IU/mL: negatif ≥0,1 IU/mL:pozitif

Boğmaca IgG:<20 IU/mL: negatif ≥20 IU/mL: pozitif

Kızamık IgG :<10 IU/mL: negatif ≥10 IU/mL:pozitif

Rubella IgG : <10 IU/mL: negatif ≥10 IU/mL:pozitif

Kabakulak IgG: <10 IU/mL: negatif ≥10 IU/mL:pozitif

VZV : <10 IU/mL: negatif ≥10 IU/mL:pozitif

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Elif ERDEM ÖZCAN**

**(2011)**

**İş Adresi** : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390, Çapa/İstanbul

**İş Tel** : 0 212 414 20 00/ 31662

**Ev Adresi** : Atakent mah. Güneşpark Evleri C1 Blok D:55 Halkalı  
Küçükçekmece-İstanbul

**Ev Tel** : 0 212 696 79 31

**Cep Tel** : 0 532 550 80 51

**D.Tarihi** : 26.09.1981

**D. Yeri** : İstanbul

**İlk Öğretim** :1987-1992 Plevne İlkokulu

1992-1993 Bekir Sami Dedeoğlu İlköğretim Okulu

1993-1995 Yıldıztepe İlköğretim Okulu

**Lise** : 1995-1999 Çemberlitaş Kız Lisesi

**Üniversite** :1999-2005 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

**Y. Lisans:** 2005-halen İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü

**Yabancı Dil** : İngilizce.