



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

**KANSER TEDAVİSİ SONRASI ÇOCUKLARIN AŞILANMA
DURUMUNUN VE AŞI ANTİKOR YANITLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurettin SOLAK

KAYSERİ – 2023



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

**KANSER TEDAVİSİ SONRASI ÇOCUKLARIN AŞILANMA
DURUMUNUN VE AŞI ANTİKOR YANITLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurettin SOLAK

**Danışman
Prof. Dr. Meda KONDOLOT**

KAYSERİ – 2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında akademik bakış açısı, bilgi ve birikimi ile yanımda olan, yardımlarını hiç esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Meda KONDOLOT' a,

Üzerimde emeği olan, bugünlere gelmemde katkıları olan tüm hocalarıma, ayrıca tezimin çalışma ekibinde bulunan Prof. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ, Prof. Dr. Ekrem ÜNAL, Doç. Dr. Ebru Yılmaz ve Doç. Dr. Alper ÖZCAN' a,

Tez verilerinin toplanmasında yardımcı olan poliklinik hemşiremiz Sıdika EKİNCİ' ye,

Varlıklarıyla huzur bulduğum, nefes almaya başladığım günden itibaren yanımda olan, eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen biricik annem Halide SOLAK' a, biricik babam Yakup SOLAK' a ve biricik abim ve değerli eşi Ümit SOLAK ve Nazlı SOLAK' a,

İkinci ailem olan ve desteklerini her zaman hissettiğim Nurten GÜZEL, Nedim GÜZEL ve Sinan GÜZEL' e,

Kardeşlerim Dr. Merve TELLİOĞLU SARIASLAN ve Dr. Ahmet Yesevi SARIASLAN' a,

Yollarımız kesiştiği günden beri yolumu kendi yolu bilen, nefes kadar yanımda olan, karşılıksız sevgisini benden esirgemeyen, yüzümü güldüren, biricik eşim Fatma GÜZEL SOLAK' a,

Hayatımıza renk veren, neşemize neşe katan, bana babalık duygusunu yaşatan can parçam Nefes Tuna SOLAK' a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri	3
2.1.1. Lösemi.....	3
2.1.1.1. Etyoloji, Patogenez ve Sınıflandırma	3
2.1.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı.....	4
2.1.1.3. Tedavi.....	4
2.1.2. Lenfoma	5
2.1.2.1. Etyoloji, Patogenez ve Sınıflandırma	5
2.1.2.2. Klinik Bulgular ve Tanı.....	6
2.1.2.3. Tedavi.....	6
2.1.3. Solid Tümörler	7
2.1.3.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri	7
2.1.3.2. Nöroblastom	7
2.1.3.3. Wilms Tümörü (Nefroblastom).....	8
2.1.3.4. Retinoblastom.....	8
2.1.3.5. Sarkomlar	8
2.1.3.6. Germ Hücreli Tümörler.....	8
2.2. Çocukluk Çağı Aşıları	9
2.2.1. Bağışıklama ve Aşı Uygulamaları.....	9
2.2.1.1. Hepatit B Aşısı	9
2.2.1.2. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşıları	10
2.2.1.3. Hepatit A Aşısı	10
2.2.1.4. Suçiçeği Aşısı.....	11
2.2.1.5. Pnömonokok Aşıları.....	12

2.2.1.6. Meningokok Aşıları.....	12
2.2.1.7. Human Papillomavirüs (HPV) Aşısı	13
2.2.1.8. İnfluenza Aşısı.....	14
2.2.1.9. COVID-19 Aşıları	14
2.3. Çocuklarda Kanser Tedavisi Sonrası Aşılama	14
3. HASTALAR VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	20
4.2. Hastaların Pnömonokok Aşıları ile Aşılanma Durumu.....	23
4.3. Hastaların Hepatit A Aşısı ile Aşılanma Durumu	24
4.4. Hastaların Suçiçeği Aşısı ile Aşılanma Durumu.....	26
4.5. Hastaların Hepatit B Aşısı ile Aşılanma Durumu	28
4.6. Hastaların Kızamık Aşısı ile Aşılanma Durumu.....	31
4.7. Hastaların Kızamıkçık Aşısı ile Aşılanma Durumu	33
4.8. Hastaların Kabakulak Aşısı ile Aşılanma Durumu	34
4.9. Hastaların Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Hib, Poliovirüs ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Aşıları ile Aşılanma Durumu	36
4.10. Hastaların Takvim Dışı Aşılarla Aşılanma Durumu	37
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ACIP	: Advisory Committee on Immunization Practices
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALPS	: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
AML	: Akut Myeloid Lösemi
Anti-HAV IgG	: Hepatit A Virüs Antikoru
Anti-HBc	: Hepatit B Core Antikoru
Anti-HBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
Anti-Kabakulak IgG	: Kabakulak Virüsü Antikoru
Anti-Kızamık IgG	: Kızamık Virüsü Antikoru
Anti-Rubella IgG	: Kızamıkçık Virüsü Antikoru
Anti-VZV IgG	: Varisella Zoster Virüsü Antikoru
Ark	: Arkadaşları
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
COVID-19	: Coronavirus disease of 2019
DaBT-İPA	: Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz -İnaktif Poliovirüs Aşısı
DaBT-İPA-Hib	: Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz -İnaktif Poliovirüs-Haemophilus İnfluenza Tip B Aşısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAB	: French-American-British
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Hib	: Haemophilus İnfluenza Tip B

HL	: Hodgkin Lenfoma
HLH	: Hemofagositik Lenfohistiyositoz
HPV	: İnsan Papilloma Virüs Aşısı
IgG	: İmmünglobulin G
IPV	: İnaktif Poliovirüs Aşısı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKK	: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
KKKS	: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Suçiçeği
KPA	: Konjuge Pnömonokok Aşısı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
OPA	: Oral Poliovirüs Aşısı
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör
PPA	: Polisakkarit Pnömonokok Aşısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Td	: Tetanos difteri
Tdap	: Tetanos difteri aselüler boğmaca
Tdap-IPV	: Tetanos difteri aselüler boğmaca-İnaktif Poliovirüs Aşısı
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
VZV	: Varisella Zoster Virüs

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Primer tanılarına göre hastaların dağılımı.....	20
Tablo 2.	Primer hastalık tanılarına göre hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri	21
Tablo 3.	Hastaların kanser tedavisi sonrası KPA13 ve PPA23 aşılılarıyla aşılama durumları.....	23
Tablo 4.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası hepatit A bağışıklığı durumu	24
Tablo 5.	Tedavi öncesi iki doz hepatit A aşıları olan hastaların tedavi sonrası serolojik durumu	25
Tablo 6.	İki doz hepatit A aşıları olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi	26
Tablo 7.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası suçiçeği bağışıklığı durumu	27
Tablo 8.	Tedavi öncesi suçiçeği aşıları olan hastaların tedavi sonrası serolojik durumu	27
Tablo 9.	Suçiçeği aşıları olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi	28
Tablo 10.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası hepatit B bağışıklığı durumu	29
Tablo 11.	Tedavi öncesi üç doz hepatit B aşıları olan hastaların tedavi sonrası serolojik durumu	29
Tablo 12.	Üç doz hepatit B aşıları olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi	30
Tablo 13.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kızamık bağışıklığı durumu	32
Tablo 14.	Tedavi öncesi iki doz KKK aşıları olan hastaların tedavi sonrası kızamık serolojisi durumu	32
Tablo 15.	İki doz KKK aşıları olup tedavi sonrası kızamık seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi ..	33
Tablo 16.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık bağışıklığı durumu	33
Tablo 17.	Tedavi öncesi iki doz KKK aşıları olan hastaların tedavi sonrası kızamıkçık serolojisi durumu	34

Tablo 18.	İki doz KKK aşıllı olup tedavi sonrası kızamıkçık seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi ..	34
Tablo 19.	Serolojik sonucu olan hastaların aşılanma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kabakulak bağışıklığı durumu.....	35
Tablo 20.	Tedavi öncesi iki doz KKK aşıllı hastaların tedavi sonrası kabakulak serolojisi durumu	35
Tablo 21.	İki doz KKK aşıllı olup tedavi sonrası kabakulak seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi ..	36
Tablo 22.	Hastaların takvim dışı aşılarla aşılanma durumu	37



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 (31). 9



KANSER TEDAVİSİ SONRASI ÇOCUKLARIN AŞILANMA DURUMUNUN VE AŞI ANTİKOR YANITLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kanser tedavisi sonucu gelişen ve geri dönüşümlü olan immünsupresyon süreci çeşitli faktörlerin etkisinde öngörülemeyen süreler boyunca devam edebilir. Bu nedenle kanser tedavisi sonrası aşılara en iyi yanıtın alınabileceği zamanı belirlemek zordur. Aşıları tam olanlarda da pekiştirme gerekip gerekmediği konusunda fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı kanser tedavisi sonrası çocukların aşılanma durumunun, aşı antikor yanıtlarının ve seronegatiflik için risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya Ocak 2012 – Ocak 2022 arasında 18 yaş altı kanser tedavisi almış ve tedavi sonrası aşılama için Sosyal Pediatri Polikliniği'ne yönlendirilmiş 240 hasta dahil edildi. Relaps olanlar, kemik iliği nakli yapılan hastalar ve aşılması başka merkezlerde yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar lösemi, lenfoma ve solid tümör grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tedavi şekli, aşılanma durumu, dosya kayıtlarında bulunan antikor yanıtları ve takvim dışı aşılarla aşılanma durumu gibi demografik ve tıbbi verileri dosya kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Tedavi öncesi hastaların %95.8'inin aşılarının tam olduğu, tedavi sonrası ise %68.8'inin yaşına göre eksik aşı olduğu saptanmıştır. Lösemi grubunda yeniden aşılamaya başlama zamanı ortalama $6,6 \pm 1,6$ ay olup lenfoma ve solid tümör grubundan daha erkendi (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.016$). Tedavi sonrası hastaların %10'unun mevsimsel influenza, %11.2'sinin meningokok ACWY, %3.3'ünün meningokok B ve %2'sinin HPV aşıları ile aşılandığı tespit edildi. Suçiçeği aşı olup tedavi sonrası seronegatif olanların tanı yaşı ortalaması seropozitif olanlardan düşüktü ($p=0.006$) ve tanı yaşının küçülüyor olması seronegatiflik için anlamlı bulundu ($p=0.022$). Tedavi öncesi üç doz hepatit B aşı hastalar tedavi sonrası değerlendirildiğinde lösemi grubunda seropozitiflik oranının lenfoma ve solid tümör grubundan yüksek (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.048$); solid tümör grubunda ise lenfoma grubundan yüksek olduğu saptandı ($p=0.042$).

Sonuç: Öncesinde tam olsa da hastalığın tanı ve tedavi sürecinde aşılarda aksamalar olduğu için kanser tedavisi sonrası çocukların aşılama açısından değerlendirilmesi, varsa eksik olanların tamamlanması ve gerektiğinde pekiştirme dozu uygulanması önemlidir. Hastaların takvim dışı aşılarda aşılanma konusunda daha etkili bilgilendirilmesi ve teşvik edilmesi gerekmektedir. Kanser tedavisi sonrası aşılama protokolleri oluşturulabilmesi için iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kanser, Çocuk, Kemoterapi, Radyoterapi, Aşı, Antikor



RETROSPECTIVE EVALUATION OF VACCINATION STATUS AND VACCINE ANTIBODY RESPONSE OF CHILDREN AFTER CANCER TREATMENT

ABSTRACT

Introduction and Aim: The immunosuppression process, which develops as a result of cancer treatment and is reversible, can continue for unpredictable periods under the influence of various factors. Therefore, it is difficult to determine when the best response to vaccines can be obtained after cancer treatment. There is no consensus on whether booster is required in those who are fully vaccinated. The aim of this study is to determine the vaccination status of the children after cancer treatment, their vaccine antibody responses and risk factors for seronegativity.

Patients and Methods: 240 patients under the age of 18 who received cancer treatment between January 2012 and January 2022 and were referred to the Social Pediatrics Outpatient Clinic for post-treatment vaccination were included in this retrospective study. Patients with relapse, bone marrow transplant patients, and patients who were vaccinated in other centers were excluded from the study. The patients were divided into three groups as leukemia, lymphoma and solid tumor. Demographic and medical data of the patients, such as gender, age at diagnosis, type of treatment, vaccination status, antibody responses in file records, and vaccination status with off-schedule vaccines were obtained from file records.

Results: It was determined that 95.8% of the patients were fully vaccinated before the treatment, and 68.8% of them were incompletely vaccinated for their age after the treatment. The mean time to start revaccination in the leukemia group was 6.6 ± 1.6 months, which was earlier than the lymphoma and solid tumor groups ($p=0.021$, $p=0.016$, respectively). After the treatment, it was determined that 10% of the patients were vaccinated with seasonal influenza, 11.2% with meningococcal ACWY, 3.3% with meningococcal B and 2% with HPV vaccines. The mean age at diagnosis of varicella vaccinated patients who were seronegative after treatment was lower than those who were seropositive ($p=0.006$) and the decreasing age at diagnosis was found to be significant on seronegativity ($p=0.022$). When patients vaccinated with three doses of hepatitis B before treatment were evaluated after treatment, the rate of seropositivity in the leukemia group was higher than in the lymphoma and solid tumor groups ($p=0.038$,

p=0.048, respectively), and it was found to be higher in the solid tumor group than the lymphoma group (p=0.042).

Conclusion: It is important to evaluate children after cancer treatment in terms of vaccination, to complete the missing ones, if necessary, and to apply a booster dose when necessary, since there are disruptions in the diagnosis and treatment process of the disease, although it was complete before. Patients need to be more effectively informed and encouraged to be vaccinated with off-schedule vaccines. Well-planned prospective studies are needed to establish vaccination protocols after cancer treatment.

Keywords: Cancer, Child, Chemotherapy, Radiotherapy, Vaccine, Antibody



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk dönemi kanserlerinde sağkalım ve komplikasyon oranları dikkate alındığında bu malignitelerin toplum sağlığı üzerindeki etkileri oldukça önemlidir (1).

Kanserli çocuklarda primer hastalık, uygulanan tedavi protokollerinin kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi, dalak yokluğu veya fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli nedenlerle immün sistem baskılanır ve enfeksiyonlara karşı risk artar (2). Tedavide kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve immün sistem düzenleyicilerin kullanıldığı birçok hastalıkta bağışıklık sistemi primer hastalığın kendisi ve uygulanan tedaviler nedeniyle baskılanır. Bazı durumlarda tedavi bitimiyle immün sistem hızlı bir şekilde tamamen normale dönebilirken, çoğunlukla normale dönmesi aylar sürer. Enfeksiyonlara karşı riskin arttığı bu immünsupresyon sürecinde aynı zamanda konağın aşılara karşı oluşturacağı immün yanıt da yetersiz olabilir. Bu dönemde aşıyla önlenebilir enfeksiyonlara yakalanma ihtimali etkene maruz kalma riskine, kişinin aşılama öyküsüne ve immünsupresyon derecesine bağlı olarak değişir (3). İmmünsupresyon döneminde ve sonrasında enfeksiyonlardan korunmak için bazı seçenekler bulunsa da en önemli ve etkin korunma yöntemi hastaların tedavi öncesinde öngörülen risklere karşı aşılarının tamamlanmış olmasıdır (4).

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) güncel önerilerinde kemoterapi öncesi aşıları tam olan çocuklar için tedavi sonrasında tekrar aşılanmanın gerekli olmadığı bildirilmiştir (5). Ancak bazı kaynaklarda kemoterapi sonrası pekiştirme dozu önerilmektedir. Kanserli çocuklarda kemoterapi sonrası bağışıklama programı yapılırken ülkelerin aşı politikası ve endemik risklerinin de dikkate alınması

gerekmektedir (6). Bu konuda önerilerin netleşebilmesi ve fikir birliği sağlanabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada Ocak 2012– Ocak 2022 yılları arasında hastanemiz Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tedavisi alan ve aşılama için Sosyal Pediatri Bilim Dalı'na gönderilen çocuk hastaların tedavi sonrası aşılanma durumu, aşı antikor yanıtlarının değerlendirilmesi ve seronegatiflik ile ilişkili faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri

2.1.1. Lösemi

Lösemi, kemik iliğindeki anormal hematopoetik kök hücrelerin artması ile karakterize olup, çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Bu hastalıkta normal kemik iliği hücrelerinin yerini malign blastik hücreler alır ve kemik iliği fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kemik iliği yetersizliği gelişir. Pediatrik çağda lösemilerin en sık görülen alt tipleri akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML)'dir (7).

2.1.1.1. Etyoloji, Patogenez ve Sınıflandırma

Lösemiler genetik, çevresel ve enfeksiyöz nedenler sonucunda gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. İyonize radyasyon, benzen, hidrokarbonlar, pestisitler, alkilleyici ajanlar, sigara, alkol, teratojenik ilaçlar, genetik nedenler, enfeksiyonlar, ebeveyn yaşı ve doğum kilosu gibi birçok neden etyolojiden sorumludur (8).

Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlardan oluşan bir grup, lösemi klasifikasyonu için FAB (French–American–British) sınıflamasını oluşturmuşlardır. Bu sınıflamaya göre ALL tipleri L1, L2, L3 olmak üzere 3 gruba; AML ise M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 ve M7 olmak üzere 8 gruba ayrılır (9).

2.1.1.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Kemik iliği yetmezliği sonucu genellikle hastalar ateş, halsizlik, solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı, kemik ve eklem ağrısı nedeniyle başvurur. Malign hücrelerin sistemik yayılımı sonucu boyun, aksilla, inguinal bölgede ağrısız lenfadenopati, hepatosplenomegali, testislerde büyüme, solunum güçlüğü veya santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir. Anemi, nötropeni ve trombositopeni sık görülen hematolojik bulgulardır. Tanı anında beyaz küre sayısı 100 ile 1.500.000/mm³ arasında değişiklik gösterebilir (10).

Hastalar arasında klinik ve laboratuvar bulguları farklılık gösterebilir. Kesin tanı aracı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Kemik iliğinde blastik hücre oranı %20'nin üzerinde olması tanısaldır. Hastalığın risk faktörlerini, tiplendirilmesini ve tedavi seçimini belirlemek adına morfolojik ve sitogenetik analizler tanıda kullanılan diğer yöntemlerdir (11).

Ayırıcı tanıda enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kemik iliği yetmezliği sendromları (megaloblastik anemi, pür eritroid aplazi, konjenital nötropeni, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom (MDS)), hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH), diğer neoplaziler (lenfoma, nöroblastom, rabdomiyosarkom, primitif nöroektodermal tümör, medulloblastom, miyelofibrozis) gibi hastalıklar yer alır (12).

ALL'de prognostik faktörler, hastaların risk gruplarına göre ayrılması ve tedavi seçimi açısından çok önemlidir. Hastaların 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri olması, tanı anı lökosit sayısının yüksek olması, T-ALL immünotipi, erkek cinsiyet, SSS tutulumu, steroid tedavisine erken yanıt alınamaması gibi çeşitli faktörler kötü prognozla ilişkilidir. AML'de prognozla ilişkili bilinen çok az faktör vardır. Tanı anında lökosit sayısının 100.000/mm³'ten fazla olması, monozomi 7 gibi kromozomal anomaliler, çoklu ilaç direnci ve MDS sonrası gelişen AML'ler kötü prognozludur (13).

2.1.1.3. Tedavi

ALL tanısı alan çocukların tedavisi genellikle 3 aşamalıdır; indüksiyon, konsolidasyon tedavisi ve idame tedavisi. İndüksiyon fazında genellikle vinkristin, L-asparaginaz, prednizolon, daunorubisin ve intratekal metotreksat tedavisi uygulanır. Konsolidasyon tedavisinde ise protokol tipine göre değişmekle beraber bu aşamada genellikle vinkristin, 6-merkaptopürin, intratekal sitarabin-metotreksat-hidrokortizon ve

siklofosfamid kullanılır. İdame aşamasında ise düşük doz kemoterapi verilerek lösemik hücreleri tamamen ortadan kaldırmak amaçlanır (14).

Akut myeloid lösemi tedavisinde ise hastanın tam remisyonu ve ilaç maruziyetinin en aza indirgenmesi amaçlanır. Remisyon sonrası idame tedavilerinde aksama olması durumunda yüksek oranında nüks görülür. Hastalarda yüksek risk olması durumunda uygun verici varsa kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir (9).

2.1.2. Lenfoma

Lenfoma; bağışıklık sistemi hücrelerinin farklı matürasyon aşamalarından gelişen ve morfolojik, immünolojik ve klinik olarak birbirinden farklı bulguları olan lenfoid hücre tümörleri olarak adlandırılır. Lenfomalar, pediatrik malignitelerin en sık görülen üçüncü malignitesidir. Hodgkin Lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olarak ikiye ayrılır (15).

Hodgkin Lenfoma, genellikle unilateral ve ağrısız bölgesel lenf bezlerinde progresif büyüme ile karakterize, diğer lenf bezlerine yayılım gösterebilen, karaciğer, dalak veya diğer organlara yayılabilen bir hastalıktır. Kemoterapi, radyoterapi veya ikisinin kombine kullanılmasıyla tedavi edilir. Günümüzde tüm yaş grubunda iyi tedavi edilebilen ve yaşam şansı %90'a kadar ulaşabilen bir kanser türüdür (16).

Çocukluk çağı Non-Hodgkin lenfoma vakalarının büyük kısmı yüksek dereceli olup agresif kliniğe sahiptir. NHL, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır (17).

2.1.2.1. Etyoloji, Patogenez ve Sınıflandırma

Hodgkin lenfoma etyolojisinde radyasyon, enfeksiyöz ve kimyasal ajanlar, genetik, hastanın immünitesi, sosyoekonomik durum gibi birçok faktör sorumludur (18).

NHL, kemoterapi ve/veya radyoterapiye sekonder gelişebilir. Doğuştan immün yetmezlikler (Bruton tipi X'e bağlı agamaglobulinemi, yaygın değişken immün yetmezlik, ağır kombine immün yetmezlik, ataksi-telenjiyektazi, Bloom sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)) veya edinsel immün yetmezliklerle (HIV, organ nakli gibi) birlikte görülebilir (19).

Hastalığın histopatolojik bulgusu dokuda saptanan Reed-Sternberg hücreleridir. Hodgkin lenfoma, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflamada klasik

tip ve nodüler lenfosit predominant olmak üzere ikiye, kendi içlerinde de 5 farklı gruba ayrılır: klasik lenfositten zengin, klasik mix hücreli, klasik nodüler sklerozan, klasik lenfositten fakir ve nodüler lenfosit predominant tip. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), klinik subtiplerine ve davranışına göre Non-Hodgkin lenfomaları matür B, T, ve NK hücreli neoplaziler olarak sessiz, agresif ve aşırı agresif şekilde alt gruplara ayırmıştır (20).

2.1.2.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Hodgkin lenfomalı hastaların büyük kısmı ağrısız lenfadenopati ile başvurur. En sık servikal lenf bezleri tutulur. Aksiller, inguinal ve supraklaviküler lenf nodları diğer tutulan bölgelerdir. Hastaların büyük kısmında radyolojik görüntülemeye mediastinal kitle görünür. Bu hastalar kitle etkisiyle öksürük, yutma güçlüğü ve solunum sıkıntısı ile kliniğe başvurabilir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla da prezente olabilir. Bu semptomlar “B semptomları” olarak adlandırılır ve hastalığın prognozu için çok önemlidir (9).

Non-Hodgkin lenfomada klinik bulgular hastalık lokalizasyonu, histopatolojik alt grubu ve yayılım derecesi ile ilişkilidir. Hastalık hematogen yolla hızla yayılır. Tanı esnasında büyük oranda hastalık ileri evrededir veya metastaz mevcuttur (9).

Tanıda periferik lenf nodunun eksizyonel biyopsisi seçilmelidir. Torasik bölge görüntülemesi için ilk planda iki yönlü akciğer grafisi tercih edilebilir. Non-hodgkin lenfomalı hastalarda hastaların çoğu kemik iliği infiltrasyonu ve/veya malign efüzyonlar da dahil olmak üzere ileri evrede başvururlar. Bu vakaların çoğunda sitoloji, immünohistokimya ve sitogenetik analizlerle tanı konulabilir (21).

2.1.2.3. Tedavi

Hodgkin lenfomada tedavi hastalığın alt tipi, tümör evresi, immünohistokimya ve klinik bulgulara göre değişir. Kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavilerle başarı şansı çok yüksektir. Kombinasyon kemoterapisi, çocukluk çağı NHL tedavisinde kullanılan primer tedavidir. Radyoterapi yaygın kullanılmamaktadır. Tedavi rejimleri ile son yıllarda sağkalım oranlarında ciddi artış sağlanmıştır (22).

2.1.3. Solid Tümörler

2.1.3.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri

SSS tümörleri, pediatrik hastalarda en sık görülen solid kanser tipidir. Çocukluk çağında lösemilerden sonra ikinci sırada görülmekle birlikte tüm çocukluk çağı kanserlerinin %20'sini oluşturur (23).

Yerleştiği bölgeye göre supratentorial, infratentorial ve ventriküler yerleşimli tümörler olarak sınıflanır. Düşük dereceli tümörlerden biri olan pilositik astrositomun tanısında ya da nüks saptanması durumunda tedavisinde cerrahiyle birlikte kemoterapi ve radyoterapi alternatif tedavi seçeneğidir. Patogeneizde onkojenik faktörlerin tanımlanması ve hedefe yönelik biyolojik ajanların kullanılmasıyla birlikte sağkalım oranı yüksektir. Anaplastik astrositom ve glioblastom ise yüksek dereceli astrositom tipleridir (23).

Medulloblastom, serebellum ve 4.ventrikül yerleşimli SSS'nin malign nöroektodermal tümörüdür. Genellikle tedavide cerrahi ve kemoterapi uygulanırken daha büyük çocuklarda tedaviye ek olarak radyoterapi eklenebilir (23).

Ependimomlar, daha çok posterior fossada yerleşen ve ventriküler sistemi döşeyen ependimal hücrelerden köken alan tümörlerdir. Daha küçük bir bölümü ise santral spinal kanaldan kaynaklanır (23).

Koroid plexus tümörleri, tüm pediatrik SSS tümörlerinin çok az bir kısmını oluştururken, bu hastaların çoğu intrakraniyal basınç artışı bulguları ve hidrosefali nedeniyle başvurur (23).

2.1.3.2. Nöroblastom

Nöroblastom, ekstrakraniyal solid tümörlerin en sık görülenidir. Çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Adrenal medulla ve sempatik ganglionlarda görülür ve primitif nöral krest hücre kökenlidir. Tanı anında yüksek oranda metastaz saptanır. Çeşitli paraneoplastik sendromlarla birlikte görülebilir (24).

Tanıda idrarda katekolamin metabolitlerinin saptanması önemlidir. Ayrıca ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve nöron spesifik enolaz (NSE) yüksekliği de görülmektedir. Hastalığın kesin tanısı histopatolojik değerlendirmelerle konulmaktadır. Hastalığın

tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi ve kemik iliği transplantasyonu da uygulanabilmektedir (25).

2.1.3.3. Wilms Tümörü (Nefroblastom)

Wilms tümörü, çocukluk çağında böbreğin en sık görülen embriyonel orijinli tümörüdür. Wilms tümöründe olguların %5'inde böbrekler bilateral tutulur. WT1 ve WT2 gen mutasyonlarına bağlı WAGR (Wilms tümörü, Aniridi, Genitoüriner anomali, Mental retardasyon) sendromu, Denys-Drash Sendromu ve Beckwith-Wiedemann Sendromunda tümör gelişme ihtimali yüksektir. Tedavide cerrahi temel tedavidir. Bununla beraber tedaviye kemoterapi ve/veya radyoterapinin eklenmesi sağkalım oranında iyileşme sağlamıştır (26).

2.1.3.4. Retinoblastom

Retinoblastom, çocukluk çağının en sık görülen göz tümörüdür. Etkilenen hastalar genellikle 2 yaş altındadır. Retinoblastom, genellikle tek taraflı gözde görülür fakat %25 oranında bilateral görülebilir. Tedavisiz kalırsa mortalite oranı yüksektir (27).

2.1.3.5. Sarkomlar

Yumuşak doku sarkomları esas olarak kas dokusu, yağ dokusu ve fibröz dokudan kaynaklanır. Çocukluk çağı malignitelerinin %7'sini oluşturur. Çocuklarda en çok karşılaşılan yumuşak doku sarkomu rabdomyosarkomdur ve mezenkimal kas hücrelerinden köken alır. Fibrosarkom, sinovyal sarkom ve ewing sarkom ise daha nadir görülen alt tipleridir. Kesin tanı yöntemi doku biyopsisidir. Tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır (28).

2.1.3.6. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler, pediatrik yaş grubunda görülen nadir tümörlerdir. Çocukluk dönemi tümörlerinin %1 ila %3'ünü oluşturur. Germ hücreli tümörler testis ve overden gelişebilirken, mediasten, batin, retroperiton, kraniyum, boyun, sakrokoksigeal bölge gibi ekstragonadal yerleşimli de olabilirler. Primer tanı yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Benign (matür veya immatür teratomlar) ve total rezeke edilen malign tümörler, cerrahi ve kemoterapi ile tedavi edilebilir. Ayrıca metastatik lezyonu olan hastalarda modern kematerapötik yöntemlerle de olumlu sonuçlar alınmaktadır (29).

2.2. Çocukluk Çağı Aşıları

2.2.1. Bağışıklama ve Aşı Uygulamaları

Aşılar, hastalık yapan patojenlere karşı bağışıklık sistemini uyararak enfeksiyonlardan korunmamızı sağlayan biyolojik ürünlerdir. Bağışıklamaya yönelik sağlık hizmetlerinin temel amacı, hastalıklara duyarlı grupları, hastalık etkeni ile karşılaşmalarından önce aşılayarak o etkene bağlı ölüm, hastalık, engellilik gibi durumları önlemek, bireyleri ve toplumu enfeksiyon hastalıklarından korumaktır (30).

Ülkemizdeki ulusal aşı takvimi şemasında hepatit A, hepatit B, BCG, difteri, tetanos, aselüler boğmaca, haemophilus influenza Tip B (Hib), inaktif ve oral poliovirüs aşısı (OPA), kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, konjuge pnömokok (KPA) aşıları tek veya kombine şekilde ücretsiz olarak yapılmaktadır (31).

T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	9. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ayın sonu***	13 yaş
Hepatit B	I	II			III						
BCG (Verem)			I								
DaBT-İPA-Hib			I	II	III			R			
KPA*			I	II			R				
KKK						İD**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td											R
Hepatit A								I	II		
Suçiçeği							I				

*01.01.2019 tarihinden itibaren doğan bebeklere 2., 4. ve 12. aylarda uygulanacaktır.

**25.09.2019 tarihli BDK kararıyla salgın riski olan bölgelerde 9. - 11. ayda ilave bir doz Kızamık içeren aşı (K veya KKK) uygulanacaktır.

***11 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere, 48. ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretim başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde, ilköğretim 1. sınıfta, okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)

OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

R: Rapel (Pekiştirme) İD: İlave Doz

Aşı takvimindeki tüm aşılar ücretsizdir.

Şekil 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 (31).

2.2.1.1. Hepatit B Aşısı

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, asemptomatik veya subklinik enfeksiyondan akut hepatit veya karaciğer transplantasyonu gerekebileen fulminan hepatite kadar geniş yelpazede hastalıklara yol açabilir. HBV ile enfekte kişilerde kronik dönemde siroz ya da hepatosellüler karsinom ortaya çıkabilir (32).

Hepatit B aşısı güncel takvimde doğumdan hemen sonra, 1.ayın sonu ve 6.ayın sonu olmak üzere 3 doz olarak yapılmaktadır. Sağlıklı kişilerde aşı sonrası HBV serolojisine bakılmasına gerek yoktur. Aşı intramüsküler yolla uygulanır. Ülkemizde rekombinant DNA teknolojileriyle üretilen inaktif aşılar mevcuttur (30).

Kanserli çocuklarda hepatit B aşısıyla bağışıklama ile ilgili büyük tecrübeler mevcuttur. Bu çocuklar tedavileri süresince çok fazla girişimsel işlemlere maruz kalması ve sık kan ve kan ürünü transfüzyonları nedeniyle HBV enfeksiyonu açısından büyük risk taşırlar. Hematolojik malignite ve solid tümörlü çocuklarda yapılan değişik çalışmalarda HBV enfeksiyonuna yakalanma oranının yüksek olduğu görülmüştür (33).

2.2.1.2. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşıları

Kızamık aşısı, canlı zayıflatılmış bir virüs aşısıdır. Kızamık aşısı, tek kızamık, KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) ve KKKS (kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği) olmak üzere değişik formlarda uygulanabilir (34).

Bebeklik döneminde aşıya karşı %85-95 arasında yanıt alınır, eliminasyonu sağlamak için ikinci doz aşı yapılır (35). Güncel olarak ülkemizde kızamık için bağışıklama KKK aşısı şeklinde 12. ayın sonunda ve 48. ayın sonunda iki doz olarak uygulanmaktadır. Salgın riski olan bölgelerde 9-11. aylarda ilave doz yapılması önerilmektedir (31).

Kızamık ve kabakulak aşı virüsleri tavuk embriyo hücre kültüründe üretilmekle birlikte, ovalbumin protein içeriği son derece düşüktür, bu nedenle şiddetli yumurta alerjisi olan kişilere kızamık veya kabakulak içeren aşılar normal şekilde uygulanabilir. Aşı sonrası nadir görülen ciddi alerjik reaksiyonların, aşının jelatin ya da neomisin gibi diğer bileşenlerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (36).

Kızamıkçık aşısı canlı zayıflatılmış aşı olup viral yayılımı engelleme ve konjenital rubella sendromundan korunma bu aşının uygulanmasında temel nedenlerdir (37). Canlı atenüe viral bir aşı olan kabakulak aşısının değişik suşları bulunmaktadır. Kabakulak enfeksiyonu ve ensefalit görülme sıklığında aşılamayla belirgin azalma olmuştur (38).

2.2.1.3. Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü (HAV), özellikle fekal-oral yolla, kontamine su veya gıdalarla ya da enfekte kişiyle doğrudan yakın temas ile bulaşır (39).

Ülkemiz hepatit A enfeksiyonu açısından orta endemik bölge olarak kabul edilir. Orta endemik ülkelerde yaşayanların büyük kısmı hepatit A virüsüne karşı duyarlı olduklarından dolayı DSÖ, bu bölgelerde geniş kapsamlı aşılama programlarını, sanitasyon koşullarının gözden geçirilmesini ve düzenli sağlık eğitimi verilmesini önermektedir. Anneden bebeğe geçen antikorlar 15-18 ay ve üstünde büyük oranda kaybolduğu için bebekler hepatit A virüs enfeksiyonu için hassas hale gelir, bu nedenle bağışıklama bu dönemdeki çocuklara yapılmalıdır (39).

Ülkemizdeki güncel aşı takvimine göre hepatit A aşısı 18. ayın sonunda ve 24. ayın sonunda olmak üzere iki doz olarak uygulanmaktadır (31).

2.2.1.4. Suçiçeği Aşısı

Varicella zoster virüsü (VZV), solunum yolu ve veziküllerdeki sıvıyla temas sonucu bulaşan, esas hedefi T lenfositler, ganglion hücreleri ve epitel hücresi olan virüstür. Enfeksiyon sonrası dorsal ganglionlara yerleşen virüs, daha ileri zamanlarda reaktivasyon sonucu zona kliniğine yol açmaktadır (40).

Suçiçeği, genellikle hafif bir kliniğe yol açmasına rağmen sağlıklı çocuklarda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Primer hastalık, canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısı ile engellenebilir (41). Suçiçeği enfeksiyonuna bağlı en yaygın görülen komplikasyonlardan bazıları deri döküntülerine bağlı gelişen bakteriyel enfeksiyonlar, pnömoni, meningoensefalit, dev hücreli arterit, nevralji ve vaskülopatidir (40).

Suçiçeği enfeksiyonundan korunmada en etkin yol aşılama olup, çocuklarda 13 yaşından küçükler için ilk doz 12-15. ayda, ikinci doz 4-6 yaşında olmak üzere iki doz olarak uygulanması önerilmektedir. Suçiçeği aşısı olmayan ve suçiçeği geçirmemiş 13 yaşından büyük çocuklara ve yetişkinlere dört ila sekiz hafta arayla iki doz suçiçeği aşısı yapılmalıdır (41). Ülkemizdeki rutin aşı takvimine göre suçiçeği aşısı 12. ayın sonunda tek doz olarak uygulanmaktadır (31). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Risk Grubu Suçiçeği Aşısı Uygulama Şemasına göre daha önce aşılanmamış ve hastalığı geçirmemiş akut lenfoblastik lösemi hastalarına bir yıllık remisyon sağlandıktan ve kemoterapi kesildikten en az 3 ay sonra olmak üzere; 13 yaş altındaki hastalara tek doz, 13 yaş ve üzeri çocuklara bir ay ara ile 2 doz suçiçeği aşısı önerilmektedir (42).

2.2.1.5. Pnömonokok Aşıları

Streptococcus pneumoniae, çocuklarda invazif bakteriyel enfeksiyon ve toplum kökenli pnömonilerin sık rastlanan bir nedenidir (43). İnvaziv pnömonokokal enfeksiyon, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İki yaşın altındaki çocuklar, yaşlılar ve immün yetmezliği olan kişiler risk altındadır. Çocukluk çağı pnömonokok enfeksiyonları yaygın ve genellikle ciddi seyirli olup, hayatı tehdit edici pnömoni, bakteriyemi ve menenjitin en önemli sebebidir. Bu enfeksiyonları önlemek için geliştirilen iki tip aşı bulunmaktadır: Konjuge pnömonokok aşısı (KPA) ve pnömonokok polisakkarit aşısı (PPA23) (44).

PPA23, yetişkinlerde ve yüksek riskli çocuklarda kullanılmaktadır. Polisakkarid antijenler yardımcı T lenfositlerin katkısı olmadan, B hücrelerini uyararak temel olarak IgM yapısında antikor oluşumuna neden olurlar. T hücre üzerinden yanıt oluşturmadağı için kalıcı bir immün bellek oluşturmazlar. İki yaşından küçük çocuklarda yeterli immün yanıt oluşturmazlar. Nazofaringeal kolonizasyonunu etkilemezler ve toplumsal bağışıklığa katkı sağlayamazlar. KPA ise T lenfosit yanıtını destekler, iki yaş altında da etkilidir ve pnömonokok kolonizasyonunu azaltır (43). Ulusal aşı takvimine göre KPA13, Ocak 2019 tarihinden itibaren bebeklere 2. ayın sonunda, 4. ayın sonunda ve 12. ayın sonunda olmak üzere 3 doz uygulanmaktadır (44).

Çocukluk çağında doğumsal ya da edinsel immün yetmezlikler, hemoglobinopati, orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu, renal yetmezlik, kronik kalp hastalığı (kardiyomyopati, konjenital kalp hastalığı, kardiyak yetmezlik), kronik karaciğer hastalığı, solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, diyabet, kohlear implant, BOS kaçağı olanlar gibi birçok durum invazif pnömonokok enfeksiyonu açısından risklidir. İnvazif pnömonokok enfeksiyonu açısından riskli gruplarda önce risk grubu şemasına göre KPA aşı dozlarının tamamlanması, sekiz hafta sonrasında ve en az iki yaşını bitirmiş çocuklara PPA23 ile aşılama önerilir. Özellikle aspleni olanlarda ve immün yetmezliği olanlarda ilk dozdan 5 yıl sonra olmak üzere sadece bir kez PPA23 ile tekrar aşılama önerilir (44).

2.2.1.6. Meningokok Aşıları

Meningokok enfeksiyonlarını önlemek için geliştirilen ilk aşılar polisakkarit aşılarıdır, fakat bazı kısıtlılıklar nedeniyle günümüzde yerine konjuge aşılarla bırakmıştır. Serogrup ACWY, serogrup C, serogrup A, haemophilus influenza tip b (Hib) ile

konjuge edilmiş çeşitli aşılar kullanılmaktadır. Ayrıca bu aşılarından farklı olarak serogrup B aşıları bulunmaktadır. Konjuge, polisakkarit ve serogrup B aşıları inaktif aşılar olup, ülkemizde ulusal aşı takviminde yer almamaktadır (45).

Polisakkarit aşılar sadece B lenfositleri uyatarak zayıf ve kısa süreli IgM yanıtı oluşturur. Antijenle yeniden karşılaşma sonucu T lenfosit ilişkili hızlı bellek cevabı oluşturamazlar. Bu nedenle 2 yaş altındaki çocuklarda yeterli bağışıklık yanıtı oluşturamadığı için kullanılmaz. Ayrıca polisakkarit aşılar nazofarengeal taşıyıcılığı önleyemedikleri ve toplum bağışıklığı sağlayamadıkları için yerini aşamalı olarak konjuge aşılarla bırakmıştır. Konjuge aşılar, invazif meningokok enfeksiyonları açısından riskli olan 2 yaşından küçük çocuklarda da bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır. Konjuge aşılar ile oluşan immün cevap daha uzun sürelidir ve bu aşıların nazofarengeal taşıyıcılığı azalttığı gösterilmiştir (45).

Persistan kompleman eksikliği olanlar (C3, C5-9, properdin, faktör D veya faktör H eksikliği), ekulizumab kullananlar, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olanlar, *Neisseria meningitidis* için epidemik ya da hiperendemik olan ülke ve bölgelere seyahat edenler, *Neisseria meningitidis* ile rutin olarak karşılaşan mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları, HIV ile enfekte olanlar risk grubu olarak belirlenmiştir. Risk grubunda yer alanların risk grubu şemasına göre aşılama gerekmektedir (45).

2.2.1.7. Human Papillomavirüs (HPV) Aşısı

Günümüzde klinik olarak içerdiği ve hedeflediği HPV tipleri farklı olan üç aşı geliştirilmiştir: Bivalan aşı (Cervarix; HPV 16 ve 18 suşlarına etkili), kuadrivalan aşı (Gardasil; HPV 6, 11, 16, 18 suşlarına etkili) ve dokuz valanlı aşı (Gardasil 9; HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 suşlarına etkili) (46).

On beş yaşından önce aşılananlar için 6 ay arayla iki doz HPV aşısı önerilir. On beş yaş ve üstünde aşı serisine başlayanlar için HPV aşılama immünolojik yanıtın düşük olması nedeniyle üç doz aşı önerilmektedir (0, 1.veya 2. ayda (tipik olarak 2) ve 6. ayda olmak üzere üç doz) (46).

B veya T lenfosit defektleri, antikor eksiklikleri, malign tümörler, immünsupresif tedavi alanlar ve transplant alıcıları gibi bireyler ve durumlar HPV ile ilişkili hastalık açısından yüksek risk altındadır. HPV aşısı immünsupresif bireylerde üç doz (0, 1. veya 2. ve 6. ayda) olacak şekilde önerilmektedir (46).

2.2.1.8. İnfluenza Aşısı

İnfluenza (grip), dünya genelinde önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Yılda yaklaşık bir milyar kadar influenza enfeksiyonu, yaklaşık 3-5 milyon arası ciddi hastalık ve 290.000-650.000 kadar ölümle sonuçlanmaktadır (47).

Kronik akciğer hastalığı (astım, kistik fibrozis dahil), izole hipertansiyon dışı kardiyovasküler hastalıklar, 6 ay-5 yaş arası çocuklar, 6 ay-18 yaş arası aspirin ve salisilat içeren ilaç kullanan bireyler, immün yetmezliği olan çocuklar, influenza sezonunda gebeler, nörolojik, hematolojik, metabolik hastalığı olanlar, böbrek, karaciğer hastalığı olanlar ve bakım evlerinde kalanlar influenza enfeksiyonu için yüksek öncelikli risk grubunu oluşturur (48).

İnfluenza enfeksiyonunun toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için 6 aydan büyük tüm çocuklara ve yetişkinlere yıllık olarak grip aşısı yapılması önerilmektedir (49).

2.2.1.9. COVID-19 Aşıları

Çocuklar COVID-19 enfeksiyonunu çoğunlukla hafif veya asemptomatik olarak geçirirler, bununla birlikte toplumsal bağışıklığı oluşturmak ve çocukların hastalığı bulaştırabileceği kırılgan kesimleri korumak amacıyla çocukların aşılamaı önemlidir. Risk gruplarında yer alan çocukların aşılamaı ise önceliklidir ve özellikle önerilir. İmmünsüpresyonu olan bireyler (hematolojik maligniteler, solid organ nakli, kemik iliğı nakli olanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar gibi), astım ve kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı (kalp yetmezliği, kardiyomiyopatiler gibi), kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olanlar, obezite, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, tüberküloz, gebelik COVID-19 enfeksiyonu için risk grupları olarak tanımlanmıştır (50).

2.3. Çocuklarda Kanser Tedavisi Sonrası Aşılama

Kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler ve immün sistem düzenleyicilerin kullanıldığı birçok hastalıkta bağışıklık sistemi primer hastalığın kendisi ve uygulanan tedaviler nedeniyle baskılanır. Bazı koşullarda immün sistem tedavinin sonlandırılmasıyla hızlıca tamamen normale dönebilirken, çoğı zaman normale dönmesi aylarca sürer. Bu immünsüpresyon döneminde enfeksiyon riskinin artmasıyla birlikte hastanın aşılarla karşı vereceğı immün yanıt da yetersiz olabilir. Bu dönemde

aşıyla önlenabilir enfeksiyonlara yakalanma ihtimali etkene maruz kalma riskine, kişinin aşılama öyküsüne ve immünsupresyon derecesine bağlı olarak değişir (3).

Kanserli çocuklarda bağışıklık sistemi primer hastalık, uygulanan tedavi protokollerinin kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi, dalak yokluğu veya fonksiyon bozukluğu gibi birçok nedenle enfeksiyona karşı yeterince koruyucu rol oynayamaz (2). İmmün yetmezlikli dönem ve sonrasında enfeksiyonlardan korunabilmek için bazı seçenekler olsa da en önemli ve etkin korunma yöntemi kişilerin hastalık öncesi aşılarının tamamlanmış olmasıdır (4).

Hematolojik kanser tanısı olan hastalarda immünsupresyon, solid tümörü olanlara göre daha ağır seyretmektedir (51). Kanserli hastalar arasında da yaşça daha küçük olanların immünsupresyonun daha ağır olduğu ve tedavi sonrası immün sistemin normale dönmesinin de daha geç olduğu belirtilmiştir (52).

Kemoterapiye bağlı immünsupresyonun en önemli etkisi lenfositlerde azalma ve tükenmedir. Kemoterapiyle birlikte dolaşımda bulunan T ve B lenfosit sayılarında ve IgG, IgA, IgM düzeyinde azalma olur. Kemoterapi bittikten bir ay sonra lenfosit sayısı yükselmeye başlar. T ve B lenfositlerin sayı ve fonksiyonlarının normale ulaşması yaklaşık 6 ay sürerken bu zaman bir yıla kadar gecikebilir (53,54).

Kemoterapi sonrası bağışıklama protokollerinde hematolojik malignite ve solid tümörlü hastalar arasında fark gözetmeden aşılama önerilmektedir (55).

Kemoterapi esnasında bütün canlı aşılar kontrendikedir. İnaktif aşı yapıldıktan sonra ise oluşan antikor yanıtı çok az hastada istenen düzeylere ulaşabilmektedir (4). Kemoterapi tedavisi alan hastalarda inaktif influenza, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ve hepatit B aşıları tedavi tamamlanmadan da uygulanabilir. Ancak tedavi sürecinde yapılan bu aşıların da mümkün olduğunca yoğun tedavi dönemleri dışında (örneğin; lösemilerde indüksiyon/ konsolidasyon tedavileri) ve lenfosit sayısının 1000/ μ L'nin üzerinde olduğu dönemlerde yapılması hedeflenmelidir. Tedavi sürecinde inaktif aşı uygulanması gereken hastalarda da tedavi sonrası pekiştirme dozu açısından değerlendirme yapılmalıdır (56).

Genellikle aşı uygulaması tedavi bitiminden 3-6 ay sonra güvenlidir ve aşılamayla birlikte iyi antikor yanıtı oluşturmaktadır (53). Aşılama öncesi ve sonrası rutin serolojik tetkik yapılması önerilmemektedir (54). Rituksimab gibi anti-B hücresi antikor

tedavisine maruz kalanlarda bağışıklama için gereken sürenin tedavi sonrası minimum 6 ay ve hatta daha uzun olması önerilir (4).

Tedavi sonrası difteri ve tetanoz antikoru düzeylerinde azalma görülmesi nedeniyle tedavi sonrası hastalara pekiştirme dozu yapılması; ayrıca poliovirüs ve boğmaca antikorlarında da kayıp olacağı öngörülerek uygun kombine preparatların tercih edilmesi önerilmektedir (57).

Kemoterapi tedavisi alan hastalar influenza enfeksiyonu için yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Bu nedenle 6 aydan daha büyük kanser hastalarına yıllık inaktif influenza aşısı önerilir. İdame tedavisinde veya tedavi sonrası ilk 3 aylık dönemde aşılananlara kemoterapiden 3 ay sonra influenza mevsimi devam ediyorsa pekiştirme dozu önerilmektedir (57,58).

Hepatit A enfeksiyonu için yüksek riskli bölgelerde kemoterapi sonrası serolojik durumdan bağımsız olarak hepatit A aşısı için pekiştirme dozu önerilir (56).

Meningokok ve human papillomavirus (HPV) aşıları tedavi öncesi yapılmamışsa kemoterapi sonrası yaşına uygun aşı takvimine göre yapılmalıdır (57) İmmünsupresif durumlarda HPV aşısı 9 yaşından büyüklere toplam 3 doz olarak önerilir (4).

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) bağışıklaması için tedavi sonrası 6 ay süre geçmelidir. Kızamık ve kabakulak salgını veya bu enfeksiyonlar için risk artışının olduğu durumlarda tedavi sonrası 3. ayda aşı yapılabilir (59).

Kemoterapi sonrası BCG aşısı uygulanmasıyla ilgili sınırlı veri mevcuttur. BCG aşısı 5 yaşından küçük çocuklara kemoterapiden 6 ay sonra yapılabilir (56).

Kemoterapi almış hastalarda kemoterapi sonrası immün sistem normal fonksiyonlarına geri döndüğünde suçiçeği aşısı önerilmektedir. Tedavi sonrası remisyonunda olan, immün sistemi normal fonksiyonlarını kazandığı anlaşılan hastalara kemoterapi sonrası en az 3 ay sonra (ideal olarak 6 ay) suçiçeği aşısı yapılabilir. Tedavi öncesi aşıli olan bireylere tedavi sonrası VZV seronegatifliği saptanırsa pekiştirme dozu uygulanabileceği bildirilmiştir (5,3).

Çocukluk çağı kanserlerinde tedavide kullanılan radyoterapinin bağışıklık sistemine etkileri kemoterapiye oranla daha hafiftir (55).

Radyoterapi süresince inaktif influenza aşısı haricinde hastaların aşılarının ertelenmesi önerilir. Radyoterapiye başlamadan önce mümkünse 2 hafta öncesinde hastanın yaş ve kliniğine uygun aşıları yapılmalıdır. Aşılama sonrası 2 hafta içinde hastanın radyoterapi alması durumunda aşının etkin olmadığı kabul edilir ve tedaviden 3 ay sonra ilave pekiştirme dozu önerilir (60). Dalak bölgesine yapılan radyoterapi rejimlerinde hipospleni/aspleni tablosu oluşabileceğinden bu hastaların kapsüllü bakterilere karşı meningokok, pnömokok (konjuge ve polisakkarit) ve Hib aşıları açısından gözden geçirilmesi ve aşıların tamamlanması önerilmektedir (55).

Değişen derecelerde ve sürelerde immünsupresyon yaşayan hasta gruplarında aşı ile önlenebilir hastalıklardan korunmak için aile bireylerinin aşılanması da oldukça önemlidir.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda son 10 yıllık süreçte (Ocak 2012 – Ocak 2022) kanser tedavisi almış ve tedavi sonrası aşılanma için Sosyal Pediatri Polikliniği'ne yönlendirilmiş hastaların tedavi sonrası aşılanma durumunun, aşı antikor yanıtlarının ve seronegatiflik için risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Çocuk hastalar kanser tedavisi sonrası, tedavi bitiminden 3-6 ay sonra, aşılanma açısından değerlendirilmesi için Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'ndan Sosyal Pediatri Bilim Dalı'na konsültasyon notu ile yönlendirilir. Çocukların varsa eksik aşıları tamamlanır ve gerekirse pekiştirme dozları uygulanır. Aşıları yaşına uygun tam olan hastalarda pekiştirme doz gereksinimini anlamak için veya doğal olarak geçirilmiş enfeksiyonu tespit etmek için rutin olarak bakılabilen serolojik testlerle hepatit B yüzey antikor (anti-HBs), hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği IgG antikor düzeylerine bakılarak planlama yapılır. Serolojik değerlendirme transfüzyon tarihleri ve kan/kan ürünü sonrası geçmesi gereken süreler göz önüne alınarak planlanır. Yaşa ve aşı şemasına göre pnömokok aşıları (eksikse önce KPA13 aşısı ve ardından PPA23) uygulanır. İnfluenza aşısı, koronavirüs hastalığı (COVID-19) aşısı, meningokok aşıları ve insan papilloma virüs (HPV) aşısı önerilir. Aşı takvimi, rapel aşılar ve aile bireylerinin aşılanması konusunda bilgi verilir.

Çalışmaya 18 yaş altı kanser tedavisi almış ve remisyona girmiş, tedavi sonrası Sosyal Pediatri Polikliniği'nde aşılanma açısından değerlendirilmeye alınmış hastalar dahil edildi. Relaps olanlar, kemik iliği nakli yapılan hastalar ve aşılanması başka merkezlerde yapılan hastalar çalışmaya alınmadı.

Ocak 2012- Ocak 2022 yılları arasında çocukluk çağı kanserleri nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi uygulanıp remisyona giren ve aşılamaya için Sosyal Pediatri Polikliniği'ne başvuran 240 hasta çalışmaya alındı. Hastalar primer tanılarına göre lösemi, lenfoma ve solid tümör grubu olarak üç ana gruba ayrıldı. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tedavi şekli, ek hastalık durumu, ek ilaç kullanımı, tedavi öncesi ve sonrası rutin aşılarla aşılanma durumu, dosya kayıtlarında bulunan antikor yanıtları ve takvim dışı aşılarla aşılanma durumu gibi demografik ve tıbbi verileri hastane kayıtları ve aşı kayıtlarından elde edildi. Tedavi sonrası serolojik sonuçlardan aşılamaya öncesi istenmiş olanlar ya da tarih olarak aşılamaya en yakın olanlar dikkate alındı.

Çalışmamızda;

1. Kanser tedavisi almış çocukların tedavi sonrası rutin aşılar ve takvim dışı aşılarla aşılanma durumunun değerlendirilmesi,
2. Kanser tedavisi sonrası aşı antikor yanıtlarının (rutinde bakılabilen antikorlar) değerlendirilmesi, varsa tedavi öncesi antikor yanıtları ile karşılaştırılması,
3. Kanser tedavisi sonrası seronegatiflik için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Karar No: 2022/601, Güncelleme: 2023/129).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM SPSS (Scientific Package for Social Sciences) Statistics Version 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher Exact Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, iki bağımsız grup arasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenin bağımlı değişkene olan etkisinin belirlenmesi amacı ile Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Analiz gerçekleştirilmeden önce varsayımları test edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 240 hastanın tanı yaşı ortalaması 85.5 ± 58.1 (3-204) ay olarak tespit edildi. Hastaların 140 (%58.3)'ü erkek, 100 (%41.7)'ü kızdı. Lösemi grubunda 106 (%44.2), lenfoma grubunda 54 (%22.5), solid tümör grubunda ise 80 (%33.3) hasta bulunmaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Primer tanılarına göre hastaların dağılımı

Primer tanı	Hastalık alt tipi		n
Lösemi	ALL		99
	AML		7
Lenfoma	Hodgkin lenfoma		27
	Non-Hodgkin lenfoma		27
Solid tümör	SSS tümörleri	Yüksek grade glial tümör	2
		Ependimom	4
		Medulloblastom	5
		Primitif nöroektodermal tümör (PNET)	2
	Nöroblastom		10
	Retinoblastom		1
	Wilms tümörü		14
	Germ hücreli tümör		12
	Adrenokortikal tümör		3
	Kemik tümörleri	Osteosarkom	5
		Ewing sarkom	3
	Yumuşak doku sarkomları	Rabdomyosarkom	12
		Sinoviyal sarkom	1
		Fibrosarkom	2
	Nazofarinks karsinomu		2
	Hemanjioperisitoma		1
	Karaciğer rabdoid tümörü		1

Hastaların 230 (%95.8)'unun tanı öncesi rutin aşıları tamdı. Lösemi grubunda 3 hastanın, lenfoma grubunda 3 hastanın, solid tümör grubunda ise 3 hastanın rutin aşılarının hastaların tanı sürecinde olması sebebiyle yapılamadığı tespit edildi. Solid tümör grubunda 1 hastanın ise yurtdışı doğumlu olup çocukluk çağı aşılarının eksik olduğu saptandı.

Hastaların 232 (%96.8)'sinin primer hastalığı dışında ek hastalığı yoktu. İki hastada epilepsi, iki hastada down sendromu, iki hastada obezite, bir hastada tip-1 diyabet, bir hastada ise kronik böbrek hastalığı (KBH) tanıları mevcuttu.

Çalışmamızdaki hastaların 235 (%98)'inde ek ilaç kullanımı yoktu. Kanser tedavisi sürecinde ve sonrası dönemde bir hasta mitotan, bir hasta mitotan ve hidrokortizon, iki hasta levetirasetam, bir hasta ise insülin ve metformin tedavisi almaktaydı.

Tablo 2. Primer hastalık tanılarına göre hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri

Özellik			Lösemi	Lenfoma	Solid tümör	p
Tanı yaşı (ay) (Ortalama ±standart sapma)			70± 49.3	123± 47.9	80.6± 64.3	<0.001
Cinsiyet, n (%)	Erkek		58 (54.7)	38 (70.3)	44 (55)	0.125
	Kız		48 (45.3)	16 (29.7)	36 (45)	
Tedavi şekli n (%)	Kemoterapi		106 (100)	54 (100)	69 (87.4)	<0.001
	Radyoterapi		-	-	1 (1.3)	-
	Kemoterapi+ Radyoterapi		-	-	10 (11.3)	-
Tanı öncesi rutin aşılarla aşılama durumu, n (%)		Tam	103 (97.2)	51 (94.4)	76 (95)	0.646
		Eksik	3 (2.8)	3 (5.6)	4 (5)	
Ek hastalık, n (%)		Yok	101 (95.3)	52 (96.3)	79 (98.8)	0.421
		Var	5 (4.7)	2 (3.7)	1 (1.2)	
Ek ilaç kullanımı, n (%)		Yok	105 (98.2)	54 (100)	77 (96.2)	-
		Var	2 (1.8)	-	3 (3.8)	
Tedavi sonrası rutin aşılarla aşılama durumu, n (%)	Aşılama öncesi	Tam	21 (19.8)	31 (57.4)	23 (28.8)	<0.001
		Eksik	85 (80.2)	23 (42.6)	57 (71.2)	
	Aşılama sonrası	Tam	100 (94.3)	47 (87)	62 (77.5)	0.038
		Eksik*	6 (5.7)	7 (13)	18 (22.5)	
Tedavi sonrası aşılana başlama ayı (Ortalama ±standart sapma)			6.6 ± 1.6	7.7 ± 3.9	7.8 ± 3.1	0.008

*PPA23 aşısı ikinci dozu dışındaki aşılar için

Çalışmaya alınan 240 hastanın tanı anı yaş ortalaması 85,5 $\pm$ 58,1 aydı. Lösemi ile solid tümör tanısı alan çocukların tanı yaşları arasında fark yoktu (p=0.569), lenfoma tanısı alan çocukların tanı yaşı ortalaması hem lösemi hem de solid tümör grubundan yüksekti (sırasıyla; p<0.001, p<0.001) (Tablo 2).

Kemoterapi alan hastaların dağılımı incelendiğinde lösemi ile lenfomalı hastalar arasında fark yoktu ($p=1.00$). Solid tümörlü hastalarda kemoterapi alma oranı lösemi ve lenfoma hastalarından düşüktü (sırasıyla; $p=0.043$, $p=0.043$) (Tablo 2).

Tedavisi tamamlandıktan sonra polikliniğimize aşılama için başvuran hastaların başvuru sırasında rutin aşılarla aşılanma durumu değerlendirildi. Kanser tedavisi nedeniyle lösemi tanısı alan çocukların %80.2'sinin, lenfoma tanısı alan çocukların %42.6'sının, solid tümör tanısı alan çocukların ise %71.2'sinin aşılarının aksadığı tespit edildi. Bu durumun hasta grupları arasında dağılımı incelendiğinde lenfomalı hastalarda aşılama aksama oranı hem lösemili hem de solid tümörlü hastalardan düşüktü (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$). Lösemi ile solid tümör hastaları arasında aşılamada aksama oranı birbirine benzerdi ($p=0.742$) (Tablo 2).

Tedavi sonrası ve aşılamaya başlandıktan sonra hastaların yaşına uygun aşılanma durumuna bakıldığında lösemi grubunda hastaların %5.7'sinin, lenfoma grubunda %13'ünün, solid tümör grubunda ise %22.5'inin aşılarının henüz tamamlanmadığı tespit edildi. Lösemi grubunda aşılanma oranı solid tümör grubundan yüksekti ($p=0.044$). Lösemi ile lenfoma ve lenfoma ile solid tümörlü hastalarda aşılanma oranının birbirine benzer olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0.735$, $p=0.542$) (Tablo 2).

Tedavi sonrası hastaların aşılamaya başlama zamanı ortalama 7.3 ± 2.8 aydı. Aşılamaya başlama zamanı lösemi grubunda hem lenfomalı hem de solid tümörlü hastalardan daha erkendi (sırasıyla $p=0.021$ $p=0.016$). Lenfoma ile solid tümör grubundaki hastalarda aşılamaya başlama zamanı benzerdi ($p=1.00$) (Tablo 2).

Tüm gruplar için bakıldığında tedavi sonrası aşılanma durumunun değerlendirilmesi ve eksik aşılarının tamamlanması için polikliniğimize yönlendirilen 240 hastadan 165 (%68.8)'inin kanser tedavisi nedeniyle aşılarının aksadığı saptandı. Tedavi sonrası 209 (%87) hastanın polikliniğimizde aşılama açısından değerlendirmesi tamamlandı. Aşıları tamamlanmadığı tespit edilen 31 hastanın aşı takiplerine devam etmediği tespit edildi. İletişim bilgilerinden ulaşılarak bu hastaların aşılarının tamamlanması için çağırılması planlandı.

4.2. Hastaların Pnömonokok Aşıları ile Aşılama Durumu

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası pnömonokok aşılarıyla aşılama durumları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların kanser tedavisi sonrası KPA13 ve PPA23 aşılarıyla aşılama durumları

			Lösemi	Lenfoma	Solid tümör	p
KPA13 aşılması, n (%)	Yapıldı		98 (92.4)	29 (53.7)	43 (53.8)	0.032
	Gerekmedi		8 (7.6)	25 (42.3)	37 (42.2)	
PPA23 aşılması, n (%)	1.doz	Var	101 (95.3)	50 (92.6)	70 (87.5)	0.692
		Yok	5 (4.7)	4 (7.4)	10 (12.5)	
	2.doz	Var	14 (32.5)	2 (9)	2 (6,2)	0.044
		Yok*	29 (67.5)	20 (91)	30 (93.8)	

*Aşı uygulama zamanı geldiği halde yaptırmayanlar dahil edilmiştir.

Tedavi sonrası 170 hastaya KPA13 (13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı) yapıldı; çünkü 125 hasta 7 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (KPA7) ile aşılandı, 45 hastanın ise konjuge aşısı yoktu (Tablo 3). KPA13 aşısı ile yaşına uygun tam aşı olan çocuklarda aşılama 23 valanlı polisakkarit pnömonokok aşısı (PPA23) ile devam edildi.

Kanser tedavisi sonrası KPA13 aşısı yapılan ve yapılmayanların hasta grupları arasında dağılımı incelendiğinde lösemi grubunda aşılama oranı lenfoma ve solid tümörlü hastalardan yüksekti (sırasıyla; $p=0.028$, $p=0.027$) (Tablo 3). Lenfoma ile solid tümör grubunda tedavi sonrası KPA13 aşısıyla aşılama oranı benzerdi ($p=0.998$).

Çalışmamızdaki hastaların tedavi sonrası PPA23 ile aşılama durumu incelendi. 221 (%92.1) hastanın PPA23 aşısının ilk dozunu yaptırdığı, ikinci doz PPA23 aşısını toplam 18 (%7.5) hastanın yaptırdığı saptandı. 143 (%59.6) hastada aşının ikinci doz zamanının gelmediği, 79 (%32.9) hastanın ise ikinci doz zamanı geldiği halde aşığı yaptırmadığı tespit edildi (Tablo 3).

İlk doz PPA23 aşısıyla aşılama oranı her üç grupta benzerdi. Lösemi tanısıyla izlenen hastaların ikinci doz PPA23 aşısıyla aşılama oranı lenfoma ve solid tümör grubundan yüksekti (sırasıyla; $p=0.030$ $p=0.024$). Lenfoma ve solid tümörlü hastaların 2.doz PPA23 aşısı ile aşılama oranı arasında fark yoktu ($p=0.912$) (Tablo 3).

4.3. Hastaların Hepatit A Aşısı ile Aşılama Durumu

Tedavi öncesi hastaların 69 (%28.7)'u iki doz, 11 (%4.5)'i tek doz hepatit A aşısı ile aşılanmış olup 160'ının hepatit A aşısı yoktu.

Çalışmamızda hastaların 64 (%26.6)'ünün tedavi öncesi serolojik kayıtları olduğu ve bunlardan 36'sının anti-HAV IgG pozitif, 28'inin negatif olduğu saptandı (Tablo 4). Tedavi öncesi aşısız ve seropozitif olan hastalara bakıldığında; 3'ünün hepatit A aşısı olmadan önce tanı aldığı saptandı ve seropozitifliğin anneden geçen antikorlara bağlı olduğu düşünüldü. Seropozitif hastalardan 10'unun ise aşı takviminde hepatit A aşısı olmadığı tespit edildi ve bu hastaların seropozitifliğinin geçirilmiş hepatit A enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası hepatit A bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif
Tedavi öncesi		
İki doz aşı	18	1
Tek doz aşı	5	-
Aşısız	13*	27
Tedavi sonrası		
İki doz aşı	52	10
Tek doz aşı	1	2
Aşısız	21**	97

*Üç hasta pasif antikor geçişi, 10 hasta doğal enfeksiyon

**Bir hasta pasif antikor geçişi, 20 hasta doğal enfeksiyon

Tedavi sonrası aşılama için başvuran hastalara bakıldığında aşısız grupta yer alan hastalardan 20'si hepatit A aşısı zamanından önce tanı aldığı için (18 aydan küçük) hepatit A ile aşılanamayan çocuklardı; bunlardan 2'si tedavi sonrası seronegatif, 1'i ise seropozitif olarak bulundu, kalan 17 hastanın tedavi sonrası serolojik kaydı yoktu, aşısız oldukları için direk aşı planı yapılmıştı. Seropozitif hastanın aşısı geldiğinde 13 aylık olduğu saptandı ve seropozitifliğinin anneden geçen antikorlara bağlı olduğu düşünüldü. Bu hastaların hepatit A aşı dozları takvime uygun olarak tamamlandı.

Kanser tedavisi sonrası aşılamaya gelen hastalardan 140'ının tanı öncesi kendi aşı takviminde hepatit A aşısı yoktu. Bu hastalardan 95'inin tedavi sonrası seronegatif, 20'sinin ise seropozitif olduğu tespit edildi. Kalan 25 hastanın okul öncesi yaş grubunda

yer aldığı için serolojik değerlendirmesinin olmadığı ve aşılama planlandığı saptandı. Seropozitif 20 hastanın (en küçüğü 6 yaşında) hepatit A enfeksiyonunu doğal olarak geçirdiği düşünüldü. Seronegatif olan hastaların tedavi sonrası hepatit A aşısı dozları planlandı.

Tedavi öncesi iki doz aşılı olup seropozitif olan 18 hastadan 4'ünün tedavi sonrası seronegatif olduğu saptandı ve bu hastalara pekiştirme dozu yapıldı. Tedavi öncesi doğal enfeksiyona bağlı seropozitif olduğu düşünülen 10 hastadan ise 4'ünün tedavi sonrası seronegatif olduğu tespit edildi ve bu hastalara 6 ay arayla 2 doz hepatit A aşısı yapıldı.

Tedavi öncesi iki doz aşılı olup tedavi sonrası seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Tedavi öncesi iki doz hepatit A aşılı olan hastaların tedavi sonrası serolojik durumu

		İki doz aşılı ve tedavi sonrası seropozitif	İki doz aşılı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı, n (%)	Lösemi	20 (38.5)	7 (70)	-
	Lenfoma	9 (17.3)	3 (30)	
	Solid tümör	23 (44.2)	-	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	28 (53.8)	8 (80)	0.114
	Kız	24 (46.2)	2 (20)	
Tanı yaşı ortalaması (ay) Ortalama±standart sapma		50.8±20	48.1±19	0.689

İki doz aşılı olup tedavi sonrası anti-HAV IgG negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi. Primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. İki doz hepatit A aşılı olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	3.861	0.639-23.337	0.141
Cinsiyet	4.306	0.735-25.239	0.106
Tedavi şekli	1	-	-
Tanı yaşı	0.991	0.950-1.035	0.692

Çalışmaya dahil edilen 240 hastanın 152 (%63.3)'sine tedavi sonrası hepatit A aşısı yapıldı. Tedavi öncesi aşısız olan hastaların 131'ine iki doz, tedavi öncesi aşıları tam olup seronegatif 10 hastaya pekiştirme dozu, tedavi öncesi tek doz aşılı olan 11 hastaya ikinci doz hepatit A aşısı yapıldığı saptandı. İki doz aşılı olup tedavi sonrası seropozitif olan 52 hastaya ve enfeksiyonu doğal olarak geçirdiği düşünülen 20 hastaya aşı yapılmadı. Geri kalan 16 hastanın aşılama için polikliniğimize tekrar başvurmadağı saptandı.

Tedavi sonrası aşılanan hastalardan 9 (%3,8)'unun aşı sonrası da serolojik yanıt olduğu ve seropozitif oldukları tespit edildi. Bu 9 hastadan 3'üne tanı öncesi 2 doz aşılı olduğu seronegatif oldukları için pekiştirme amaçlı tek doz aşı yapıldığı tespit edildi. Hastalardan 6'sının ise aşı takviminde hepatit A aşısının olmayıp seronegatif olduğu, 2 doz aşı sonrası serolojik yanıtının pozitif olduğu görüldü.

Tanı öncesi iki doz hepatit A aşılı olup tedavi sonrası seronegatif olan 10 hastanın hepsine tek doz pekiştirme yapıldı. Bu hastalardan 2'sinin pekiştirme dozu sonrası döneme ait serolojik sonuçları olduğu ve pozitif yanıt elde edildiğı saptandı. Kalan 8 hastanın ise serolojik kaydı yoktu.

4.4. Hastaların Suçiçeğı Aşısı ile Aşılama Durumu

Çalışmamızda tedavi öncesi 76 (%31.7) hastanın suçiçeğı aşısı mevcuttu, 13 (%5.4) hastanın ise yaşına uygun aşı takviminde suçiçeğı aşısı olmasına rağmen bu hastalar aşılama zamanından önce tanı almıştı ve aşısızdı. Hastalardan 151 (%62.9)'inin ise yaşına uygun takviminde suçiçeğı aşısı olmayıp toplamda 164 hastanın tedavi öncesi aşısız olduğu saptandı.

Tablo 7. Serolojik sonucu olan hastaların aşılanma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası suçiçeği bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif	Borderline
Tedavi öncesi			
Aşılı	2	2	-
Aşısız	8	4	-
Tedavi sonrası			
Aşılı	20	41	6
Aşısız	90	33	-

Tedavi öncesi 224 (%93.3) hastanın serolojik kaydı yoktu. Tedavi öncesi seropozitif olan aşısız ve 10 yaşından büyük 8 hastanın seropozitifliğinin geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü.

Tedavi öncesi suçiçeği aşılı olup tedavi sonrası seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 8’de gösterilmiştir. Aşılı ve tedavi sonrası seronegatif olanların tanı yaşı ortalaması seropozitif olanlara göre anlamlı olarak küçüktü ($p=0.006$).

Tablo 8. Tedavi öncesi suçiçeği aşılı hastaların tedavi sonrası serolojik durumu

		Aşılı ve tedavi sonrası seropozitif	Aşılı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı, n (%)	Lösemi	6 (30)	23 (56.1)	0.145
	Lenfoma	3 (15)	5 (12.2)	
	Solid tümör	11 (55)	13 (31.7)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	10 (50)	21 (51.2)	0.929
	Kız	10 (50)	20 (48.8)	
Tanı yaşı ortalaması (ay) Ortalama±standart sapma		51.3±21.7	36.3±17.8	0.006

Suçiçeği aşılı olup tedavi sonrası anti-VZV IgG negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine muhtemel etkisi olan faktörler değerlendirildi. Tanı yaşı düştükçe bu durumun seronegatiflik üzerine anlamlı etkisinin olduğu görüldü ($p=0.022$). Primer tanı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi yoktu (Tablo 9).

Tablo 9. Suçiçeği aşılı olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	1.738	0.916-3.298	0.091
Cinsiyet	1.494	0.436-5.114	0.523
Tedavi şekli	0.662	-	1.00
Tanı yaşı	1.037	1.005-1.070	0.022

Tedavi sonrası 112 hastaya (65'i aşısız, 41'i tek doz aşılı ve tedavi sonrası seronegatif, 6'sı aşılı ve tedavi sonrası borderline) suçiçeği aşısı yapıldı. Aşılama sonrası döneme ait 7 hastanın serolojik sonuçları olduğu ve pozitif yanıt elde edildiği tespit edildi. Tedavi sonrası 13 yaş üzerinde olan üç hastaya tedavi sonrası birer ay arayla 2 doz suçiçeği aşısı yapıldı.

Tedavi sonrası aşılı olup seropozitif olan 20 hastanın ve ayrıca pasif antikor geçişi olmayıp okul çocuğu ve ergen yaş grubunda olan ve/veya enfeksiyonu geçirme öyküsü olan 90 hastanın da doğal enfeksiyon nedeniyle seropozitif olduğu düşünüldüğü için aşılanması gerekmedi. Kalan 18 hasta ise aşılama için polikliniğimize tekrar başvurmadı. Bu hastalardan 4'ünün tedavi sonrası seronegatif olduğu, 14 hastanın ise serolojik kaydının bulunmadığı tespit edildi. Seronegatif bu 4 hastanın tanı almadan önce tek doz suçiçeği aşılı ve serolojik yanıtının tedavi öncesi pozitif olduğu saptandı.

4.5. Hastaların Hepatit B Aşısı ile Aşılanma Durumu

Tedavi öncesi hastaların 232'si üç doz, 7'si iki doz hepatit B aşısı ile aşılı olup, bir hastanın ise aşısı yoktu.

Hastaların tedavi öncesi kayıtlarda mevcut olan antikor yanıtları incelendiğinde 125 (%52) hasta anti-HBs pozitif, 28 (%11.6) hasta ise negatif olarak saptandı.

Tedavi öncesi iki doz aşılı ve seropozitif olan 3 hastanın tedavi sonrası seronegatif olduğu görüldü ve eksik olan üçüncü dozu uygulandıktan sonra serolojik yanıtının pozitifleştiği saptandı. Tedavi öncesi 87 (%36.3) hastanın serolojik durumunu gösteren verisi yoktu.

Tablo 10. Serolojik sonucu olan hastaların aşılanma durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası hepatit B bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif
Tedavi öncesi		
Üç doz aşı	122	27
İki doz aşı	3	-
Aşısız	-	1
Tedavi sonrası		
Üç doz aşı	90	61
İki doz aşı	-	3
Aşısız	-	1

Tedavi öncesi üç doz hepatit B aşı olup tedavi sonrası seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir. Lösemi grubunda tedavi sonrası seropozitiflik oranı lenfoma ve solid tümör grubundan yüksekti (sırasıyla; $p=0.038$, $p=0.048$). Solid tümör grubunda ise tedavi sonrası seropozitiflik oranının lenfoma grubundan yüksek olduğu saptandı ($p=0.042$).

Tablo 11. Tedavi öncesi üç doz hepatit B aşı hastaların tedavi sonrası serolojik durumu

		Üç doz aşı ve tedavi sonrası seropozitif	Üç doz aşı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı	Lösemi, n (%)	40 (44.4)	32 (52.5)	0.043
	Lenfoma, n (%)	19 (21.2)	19 (31.1)	
	Solid tümör, n (%)	31 (34.4)	10 (16.4)	
Cinsiyet	Erkek, n (%)	51 (56.7)	38 (62.3)	0.490
	Kız, n (%)	39 (43.3)	23 (37.7)	
Tanı yaşı ortalaması (ay) Ortalama±standart sapma		88.4±54.2	89.6±60.1	0.893

Üç doz hepatit B aşı olup tedavi sonrası anti-HBs negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi. Primer tanı, cinsiyet, tedavi şekli ve tanı yaşının seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Üç doz hepatit B aşılı olup tedavi sonrası seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	1.376	0.923-2.052	0.117
Cinsiyet	1.159	0.586-2.290	0.672
Tedavi şekli	1.345	0.482-3.753	0.572
Tanı yaşı	0.999	0.993-1.005	0.640

Tedavisi tamamlanan ve aşılama için polikliniğimize yönlendirilen 240 hastanın 217 (%90.4)'sine hepatit B aşısı yapıldı. Bu hastaların 209'u tedavi öncesi üç doz, 7'si iki doz aşılı olup, 1 hastanın hepatit B aşısı yoktu. Aşısız olan ve eksik aşılı olanların aşı dozlarının tamamlanması planlanmıştı.

Tedavi öncesi aşıları tam olan hastalardan 78'inin tedavi sonrası seropozitif olduğu ve pekiştirme dozu yapıldığı; 74'üne tedavi sonrası serolojik değerlendirme olmaksızın pekiştirme dozu yapıldığı; 57 hastaya tedavi sonrası seronegatif olduğu için pekiştirme yapıldığı tespit edildi.

Hepatit B aşısı yapılmayan 23 hastanın takiplere gelmediği tespit edildi. Bu 23 hastanın 19'u tedavi öncesi üç doz, 4'ü ise iki doz aşılıydı. Bu hastalardan 12'si tedavi sonrası anti-HBs pozitif; 11'inin ise serolojik kaydı yoktu.

Tedavi sonrası aşılama geldiğinde aşı dozları tam olup seropozitif olan ve tek doz pekiştirme yapılan hastalara rutin olarak tekrar anti-HBs bakılmadı. Aşı dozları tam olup tedavi sonrası seronegatif olanlara pekiştirme dozu yapıldı ve en az bir ay sonra anti-HBs bakıldı. Tedavi sonrası hepatit B aşısı yapılan 217 hastanın aşılama sonrası 119'unun kayıtlarında serolojik yanıtı mevcuttu. Bunlardan 118'inin seropozitif, 1 hastanın seronegatif olduğu saptandı. Aşı sonrası seronegatif olduğu tespit edilen hastanın tedavi öncesi üç doz hepatit B aşılı olduğu, 17 aylıkken solid tümör tanısı konduğu, sadece kemoterapi aldığı ve aşılama için polikliniğimize tekrar başvurmadığı tespit edildi.

Tanı öncesi 3 doz hepatit B aşısı ile aşılı olup seropozitif olan, tedavi tamamlandıktan sonra serolojisi negatifleşen 24 hasta saptandı. Bu hastalardan 17'sinin tek doz hepatit B aşısı sonrası seropozitif olduğu saptandı. Diğer 7 hastada ise pekiştirme dozu sonrası yeterli serolojik yanıt alınamadığı için aşılama üç doza tamamlandığı ve üç doz

sonrası bu hastalardan 4'ünün anti-HBs pozitif olduğu, 3'ünün serolojik kontrolünün henüz olmadığı tespit edildi.

Hepatit B aşısı olmayan bir hastanın tedavi öncesi hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HBs sonucunun negatif olduğu, bu hastanın 16 yaşında tanı aldığı, yurtdışı doğumlu olup çocukluk çağı aşılarını yaptırmadığı tespit edildi. Tedavisi tamamlandıktan sonra aşılama öncesi bakılan serolojik testlerde yine HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve hepatit B core (anti-HBc) IgG antikorunun negatif olduğu tespit edildi ve hasta üç doz hepatit B aşısı ile aşılandı.

4.6. Hastaların Kızamık Aşısı ile Aşılanma Durumu

Tedavi öncesi hastaların 67'si iki doz (bir yaş ve sonraki dozu), 154'ü tek doz KKK aşısı ile aşıli olup 19'unun KKK aşısı yoktu. Tedavisi tamamlanan ve aşılamaya başvuran 240 hastadan 222'sine KKK aşısı yapıldı. Hastalardan 154'ü tek doz aşıli olduğu için eksik olan ikinci doz tamamlandı, 68'i ise kızamık, kızamıkçık ve kabakulak antikor yanıtının bir veya daha fazlasının negatif veya borderline olması veya tedavi öncesi aşısız olmalarından dolayı aşılandı.

Tedavi öncesi mevcut kayıtlardan bir (%0.4) hastanın anti-Kızamık IgG pozitif, 3 (%1,3) hastanın negatif olduğu, 236 (%98,3) hastanın ise tedavi öncesi serolojik kaydının olmadığı saptandı (Tablo 13).

Tedavi sonrası aşı yapılmayan hastalardan 9'unun tedavi öncesi 2 doz aşıli olup anti-Kızamık IgG pozitif olduğu, 5 hastanın ise negatif olduğu saptandı. Dört hastanın aşı sonrası serolojik kaydına ulaşılamadı. Seronegatif ve serolojik kaydı olmayan toplam 9 hastanın aşı takipleri için polikliniğimize tekrar başvurmamaları arasında olduğu saptandı.

Tedavi sonrası aşı dozları tamamlanan hastalardan kontrol amaçlı seroloji bakılmadı. Bununla birlikte aşı yapılan 222 hastadan aşı sonrası 69'unun kızamık IgG kaydının olduğu; 61'inin seropozitif, 5'inin seronegatif, 3'ünün borderline olduğu tespit edildi. Seronegatif 4 hasta ve borderline çıkan hastalar KKK dozları tamamlandığı, kabakulak ve kızamıkçık antikorları da pozitif olduğu için tekrar aşılanmadı; seronegatif bir hastaya ise kabakulak antikoru da negatif olduğu için tedavi sonrası ikinci ve toplamda üçüncü dozu yapıldı.

Tablo 13. Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kızamık bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif	Borderline
Tedavi öncesi			
İki doz aşı	-	2	-
Tek doz aşı	1	-	-
Aşısız	-	1	-
Tedavi sonrası			
İki doz aşı	9	41	2
Tek doz aşı	10	34	3
Aşısız	-	2	-

Tedavi öncesi iki doz KKK aşı (bir yaş ve sonraki dozu) olup tedavi sonrası kızamık bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Tedavi öncesi iki doz KKK aşı hastaların tedavi sonrası kızamık serolojisi durumu

		İki doz KKK aşı ve tedavi sonrası seropozitif	İki doz KKK aşı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı	Lösemi, n (%)	1 (11.1)	17 (41.5)	0.146
	Lenfoma, n (%)	4 (44.4)	16 (39)	
	Solid tümör, n (%)	4 (44.4)	8 (19.5)	
Cinsiyet	Erkek, n (%)	4 (44.4)	24 (58.5)	0.441
	Kız, n (%)	5 (55.6)	17 (41.5)	
Tanı yaşı ortalaması (ay)		110.1±28.9	120.1±30.0	0.366
Ortalama±standart sapma				

İki doz KKK aşı olup tedavi sonrası anti-Kızamık IgG negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi. Primer tanı, cinsiyet, tedavi şekli ve tanı yaşının seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. İki doz KKK aşılı olup tedavi sonrası kızamık seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	1.855	0.692-4.971	0.219
Cinsiyet	1.466	0.304-7.074	0.634
Tedavi şekli	2.306	0.632-8.416	0.206
Tanı yaşı	0.987	0.961-1.013	0.322

4.7. Hastaların Kızamıkçık Aşısı ile Aşılama Durumu

Hastaların tedavi öncesi mevcut kayıtlarından kızamıkçık serolojileri incelendi. Sekiz (%3.3) hastanın seropozitif, 1 (%0,4) hastanın seronegatif olduğu, 231 (%96,3) hastanın ise serolojik kaydının olmadığı saptandı.

Tablo 16. Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif
Tedavi öncesi		
İki doz aşılı	3	-
Tek doz aşılı	5	1
Aşısız	-	-
Tedavi sonrası		
İki doz aşılı	45	3
Tek doz aşılı	38	3
Aşısız	1	1

Tedavi öncesi iki doz KKK aşılı olup tedavi sonrası kızamıkçık bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Tedavi öncesi iki doz KKK aşıllı hastaların tedavi sonrası kızamıkçık serolojisi durumu

		İki doz KKK aşıllı ve tedavi sonrası seropozitif	İki doz KKK aşıllı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı	Lösemi, n (%)	15 (33.3)	1 (33.3)	0.931
	Lenfoma, n (%)	19 (42.2)	1(33.3)	
	Solid tümör, n (%)	11 (24.5)	1 (33.3)	
Cinsiyet	Erkek, n (%)	26 (57.8)	-	-
	Kız, n (%)	19 (42.2)	3 (100)	
Tanı yaşı ortalaması (ay) Ortalama±standart sapma		119.8±28	134±39.9	0.414

İki doz KKK aşıllı olup tedavi sonrası anti-Rubella IgG negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi. Primer tanı, tedavi şekli ve tanı yaşının seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. İki doz KKK aşıllı olup tedavi sonrası kızamıkçık seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	1.531	0.260-9.031	0.638
Cinsiyet	-	-	-
Tedavi şekli	0.189	0.023-1.564	0.122
Tanı yaşı	0.971	0.923-1.022	0.266

Tedavi sonrası KKK aşısı yapılan 222 hastanın aşı sonrası 49'unun anti-Rubella IgG serolojik kontrolü olduğu ve hepsinin seropozitif olduğu saptandı.

Tedavi sonrası KKK aşısı yapılmayan hastalarda kızamıkçık serolojisi değerlendirildiğinde 10 hastanın seropozitif olduğu, 8 hastanın ise serolojik kaydının olmadığı tespit edildi. Serolojik kaydı olmayan hastaların tedavi sonrası aşı takibine devam etmeyenler arasında olduğu tespit edildi.

4.8. Hastaların Kabakulak Aşısı ile Aşılama Durumu

Tedavi öncesi anti-Kabakulak IgG negatif 1 (%0.4) hasta mevcuttu. Hastalardan 239 (%99.6)'unun kabakulak serolojisine ait kaydı yoktu.

Tablo 19. Serolojik sonucu olan hastaların aşılama durumuna göre tedavi öncesi ve sonrası kabakulak bağışıklığı durumu

	Seropozitif	Seronegatif	Borderline
Tedavi öncesi			
İki doz aşı	-	-	-
Tek doz aşı	-	1	-
Aşısız	-	-	-
Tedavi sonrası			
İki doz aşı	30	23	1
Tek doz aşı	21	27	3
Aşısız	-	1	1

Tedavi öncesi iki doz KKK aşı olup tedavi sonrası kabakulak bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından karşılaştırılması tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Tedavi öncesi iki doz KKK aşı hastaların tedavi sonrası kabakulak serolojisi durumu

		İki doz KKK aşı ve tedavi sonrası seropozitif	İki doz KKK aşı ve tedavi sonrası seronegatif	p
Primer tanı	Lösemi, n (%)	10 (33.3)	9 (39.2)	0.137
	Lenfoma, n (%)	9 (30)	11 (47.8)	
	Solid tümör, n (%)	11 (36.7)	3 (13)	
Cinsiyet	Erkek, n (%)	26 (57.8)	14 (60.9)	0.206
	Kız, n (%)	19 (42.2)	9 (39.1)	
Tanı yaşı ortalaması (ay)		117.4±27.6	115.4±37.5	0.831
Ortalama±standart sapma				

İki doz KKK aşı olup tedavi sonrası anti-Kabakulak IgG negatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkisi olan faktörler değerlendirildi. Primer tanı, cinsiyet, tedavi şekli ve tanı yaşının seronegatiflik üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. İki doz KKK aşılı olup tedavi sonrası kabakulak seronegatif olan hastalarda primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisi

	Odds oranı	Güven aralığı (%95)	p
Primer tanı	1.670	0.792-3.523	0.178
Cinsiyet	1.932	0.620-6.018	0.256
Tedavi şekli	1.514	0.383-5.984	0.554
Tanı yaşı	1.001	0.983-1.019	0.922

Tedavi sonrası KKK aşısı yapılmayan 18 hastanın kabakulak serolojisine bakıldığında 10 hastanın serolojik verisine ulaşıldı. Altı hastanın anti-Kabakulak IgG pozitif olduğu, 4 hastanın ise negatif olduğu tespit edildi. Seronegatif 4 hastayla birlikte serolojik kaydı olmayan 8 hastanın tedavi sonrası aşı takibine devam etmediği saptandı.

4.9. Hastaların Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Hib, Poliovirüs ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Aşıları ile Aşılama Durumu

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası karma aşılar açısından aşılama durumu dosya ve aşı kayıtlarına bakılarak incelendi. Tanı öncesi yaşına uygun difteri ve tetanoz içeren karma aşıları tam olan 36 (%15) hasta için tedavi sonrası Tdap aşısı ile pekiştirme önerildi; bu hastalardan 9'u Tdap aşısı getirdi ve uygulandı, 15'i Td aşısı ile aşılama istedi, 12 hasta ise takiplerinde Tdap getirmek üzere bekleniyor.

Tedavi sonrası aşılama geldiğinde halihazırda 13 yaş aşısı eksik olan ve 14 yaş ve üstü 75 (%31.2) hastaya Tdap ile pekiştirme önerildi; ancak 60'ının ailesi Td ile aşılama tercih etti ve bu hastalara Td yapıldı, 6'sı Tdap, 9'u Tdap-IPV ile aşılandı.

Diğer 129 hastanın dörtlü (DaBT-İPA) ve beşli (DaBT-İPA-Hib) karma aşılarla aşılama durumu incelendi. Tanı öncesi birinci sınıf aşıları eksik olan hastaların 75'ine tedavi sonrası dörtlü karma yapıldığı, 21'ine altı yaş ve altı olduğu için beşli karma uygulanması tercih edildiği ve 13'üne ise tanı öncesi eksik karma aşı dozları olduğu için yaşına uygun önce beşli ve sonra dörtlü karma aşı uygulandığı tespit edildi. Tanı öncesi birinci sınıf aşıları tam olan hastaların tedavi sonrası 7'sine dörtlü karma aşısıyla pekiştirme dozu yapılırken, 13 hastanın henüz pekiştirme dozu olmadığı tespit edildi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası OPA aşıları yönünden aşılama durumları incelendiğinde yaşları 1 ile 3.5 yaş arasında değişen 9 hastanın tedavi öncesi her iki

OPA dozunun eksik olduğu saptandı; bu hastalardan 8'inin tedavi sonrası eksik dozları tamamlanmıştı, bir hastada ise aşının ilk dozu yapılmıştı. Tanı almadan önce OPA'nın ilk dozunu yaptırap ikinci dozu aksayan ve yaşları 2 ile 5.5 yaş arasında değişen 10 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 9'unun tedavi sonrası eksik olan dozu tamamlandı, bir hastanın ise aşı takiplerine devam etmediği tespit edildi. Eksik olan OPA dozları hastalara tedavi bitiminden ortalama 9 ay sonra yapılmıştı.

Tedavi öncesi hastalar BCG aşılama yönünden incelendiğinde 2 hastanın aşısının eksik olduğu saptandı. Bu hastalar aşılama için başvurduğunda bir ve üç yaşlarındaydı, hastaların BCG aşısının tedavi bitiminden 9 ve 10 ay sonra, tüberkülin deri testi (TDT) yapılarak uygulandığı tespit edildi.

4.10. Hastaların Takvim Dışı Aşılarla Aşılanma Durumu

Hastaların tedavi sonrası takvim dışı aşılarla aşılanma durumu değerlendirildi. Hastaların 27'sinin meningokok A, C, Y, W135 serotiplerini içeren aşıyla aşıları olduğu, 8'inin meningokok serotip B aşısı yaptırdığı, 4'ünün human papillomavirüs (HPV) aşısı olduğu, 24'ünün influenza aşısı olduğu, 69'unun ise Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) aşısıyla aşıları olduğu saptandı. Lenfoma grubunda COVID-19 aşısıyla aşılanma oranı, lösemi ve solid tümör grubundan yüksekti (sırasıyla; $p=0.018$ ve $p=0.032$). Lösemi ile solid tümör grupları arasında aşılanma oranı benzerdi ($p=0.614$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların takvim dışı aşılarla aşılanma durumu

			Lösemi	Lenfoma	Solid tümör	p
Takvim dışı aşılarla aşılanma durumu, n (%)	Meningokok serotip ACYW135 aşısı	Var	11 (10.4)	9 (16.7)	7 (8.8)	0.338
		Yok	95 (89.6)	45 (83.3)	73 (91.2)	
	Meningokok serotip B aşısı	Var	2 (1.9)	4 (7.4)	2 (2.5)	0.162
		Yok	104 (98.1)	50 (92.6)	78 (97.5)	
	Human papillomavirüs (HPV) aşısı*	Var	-	2 (3.9)	2 (3.7)	-
		Yok	92 (100)	49 (96.1)	52 (96.3)	
	İnfluenza aşısı	Var	11 (10.4)	2 (3.7)	11 (13.8)	0.162
		Yok	95 (89.6)	52 (96.3)	69 (86.2)	
	COVID-19 aşısı**	Var	25(41.7)	26 (63.4)	18 (50)	0.042
		Yok	35 (58.3)	15 (36.6)	18 (50)	

*9 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. ** 12 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kanserli çocuklarda primer hastalığın kendisi ve/veya tedavide kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid ve immünmodülatör ajanların tek veya kombine kullanılmasıyla bağışıklık sistemi önemli ölçüde baskılanır. Bazı durumlarda bağışıklık sistemi tedavi bitimiyle kısa sürede tamamen normale dönebilirken, bu durum çoğu zaman aylar sürer.

İmmün yetmezlikli dönem ve sonrasında enfeksiyonlardan korunabilmek için bireylerin hastalık öncesi aşılarının tamamlanmış olması önemlidir. İmmünsupresif dönemde aşıyla önlenabilir enfeksiyonlara yakalanma olasılığı, etkene maruz kalma riskine, bireyin aşılama geçmişine ve immünsupresyon derecesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (3,4).

Kanser tedavisi sonrası immün sistemin normal fonksiyonlarına ulaşması çeşitli faktörlere bağlıdır; primer tanı, tedavi protokolleri, eşlik eden başka hastalıklar ve tedaviler gibi (5). Monoklonal antikörlerin de kullanılmasıyla kanser tedavisi giderek daha yoğun hale gelmiştir. Aşı çalışmaları çoğunlukla daha zayıf immünsupresiflerin kullanıldığı dönemlerde yapıldığından günümüzde kullanılan tedavi rejimlerinin etkisini tam olarak yansıtmayabilir (61). Çalışmamızda hastalar aldığı tedavi tipine göre sınıflandırıldı fakat tedavide kullanılan ajanlar açısından ayrıntılı değerlendirilmedi. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ve biyolojik ajanların immün sistem üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemoterapiye bağlı immünsupresyonun hastalarda en önemli etkisi lenfositlerde azalma ve tükenmedir. Kemoterapi sonrası yaklaşık bir ay sonra lenfosit sayısı yükselmeye başlarken, B ve T lenfosit sayı ve fonksiyonlarında düzelme 6 aya kadar gecikebilir ve daha uzun sürebilir (54). Kemoterapi sonrası aşılarla en iyi immün yanıtın alınabileceği

zamanı belirlemek ise bu nedenle zordur. Genellikle hastalarda aşı uygulamasının tedaviden 3-6 ay sonra güvenli olduğu ve aşılamayla birlikte kabul edilebilir düzeyde antikor yanıtı oluşturduğu kabul edilir (53). Bağışıklama protokollerinde hematolojik malignite ve solid tümörlü arasında fark gözetmeden aşılama yapılması önerilmektedir (55). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası aşılama başlama zamanı ortalama 7.3 ± 2.8 aydı, gruplara göre değerlendirildiğinde lösemi grubunda 6.6 ± 1.6 ay olup, lenfoma ve solid tümör gruplarından daha erken olduğu görüldü. Bu durumun sebebi tedavisi ve sonrasında izlemin daha standart olması nedeniyle olabilir. Canlı aşılar kemoterapi verildiği dönemde diseminasyon enfeksiyon riski nedeniyle hiçbir şekilde uygulanmazken, tedavi bitiminde de önceki süreçte baskılanan immün sistemin aşırıya bağlı enfeksiyon riskini önleyememe tehlikesi nedeniyle dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Canlı aşılar için kemoterapi sonrası ideal olarak 6 ay geçmesi önerilir (54). Yılmazbaş ve ark. 64 kanser hastasıyla yaptığı çalışmada aşılama başlama zamanı ortalama 6 aydı (62). Patel ve ark. (53) hematolojik malignitesi olan 59 hasta ve Töret ve ark. (63) 46 ALL tanılı hastayla yaptıkları çalışmada, hastaların tedaviden ortalama 6 ay sonra aşılandığını bildirdi. Kanser tedavisi sonrası aşılama başlama zamanının çalışmalarla benzer olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastaların %95.8'inin tedavi öncesi aşılarının tam olduğu, %3.8'sinin ise hastalık tanı sürecinde olması nedeniyle aşılarının aksadığı tespit edilmiştir. Sadece 1 (%0.4) hastanın tedavi öncesi aşısız olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi takvim dışı aşılarla aşılanmış hasta ise yoktu. Tedavi sonrası hastalar aşırıya geldiğinde ise hastaların %68.8'sinin yaşına göre eksik aşı olduğu yani tedavi sürecinde aşılarının yapılamadığı tespit edilmiştir. Hastaların %87'sinin tedavi sonrası süreçte aşıları tamamlandı. Hastaların %13'ünün aşılarını planladığı şekilde tamamlamadığı saptandı ve bu hastalara ulaşılarak bilgilendirme yapılması planlandı.

Çalışmamızda hastaların takvim dışı aşılarla aşılanma durumu incelendi. Çalışmamızda 12 yaş ve üzeri hastalarda COVID-19 aşısıyla aşılanma oranı %50.3'tü. Lenfoma grubundaki hastaların COVID-19 aşısıyla aşılanma oranı diğer gruplardan yüksekti. Kanser tedavisi alan hastalar COVID-19 açısından yüksek riskli grupta yer almaktadır ve bu hastaların tedavi sonrası aşılanması önem arz etmektedir. Çalışmamızda pandemi ile birlikte kullanıma giren COVID-19 aşısı ile aşılanma oranının diğer takvim dışı aşılarla göre yüksek olduğu görülmektedir. Kemoterapi alan hastalar influenza enfeksiyonu açısından da yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle 6 aydan büyük tüm

kanserli çocuklara inaktif influenza aşısının uygulanması ve yıllık tekrarlanması önerilmektedir. İnaktif influenza aşısının kemoterapi bitiminden 3 ay sonra da uygulanabileceği bildirilmektedir (57). Chang ve ark. 5053 kanserli bireyde yaptığı çalışmada influenza aşısıyla aşılama oranı %64 idi (64). Bizim çalışmamızda ise hastaların sadece %10'u tedavi sonrası influenza aşısı yaptırmıştı. İmmünsüpresif hastaların influenza için riskli oldukları düşünüldüğünde bu grupta aşılama oranlarının daha yüksek olması beklenirken düşük olduğu tespit edildi.

Meningokok ve HPV aşıları primer aşılama yapılmamışsa kemoterapi sonrası yaşa uygun aşı takvimine göre uygulanmalıdır (57). Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda HPV aşısı 9 yaşından büyük tüm hastalara toplam 3 doz olarak önerilir (4). Cherven ve ark. 9-26 yaş arası bireylerde kanser tedavisi sonrası HPV aşısıyla aşılama oranını %28.6 olarak bildirmiştir (65). Bizim çalışmamızda ise HPV aşısını 9 yaşından büyük hastaların yalnızca %2'si yaptırmıştı. Çalışmamızda meningokok, HPV ve influenza aşılılarıyla aşılama oranları düşüktü. Bu durumun nedenleri ve aşılama oranlarının artırılması için yapılması gerekenlerin ortaya konabileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda konjuge aşısı kendi döneminde aşı takviminde olmadığı veya tedavi öncesi KPA7 ile aşıllı olduğu için tedavi sonrası hastaların %70.8'inin KPA13 aşısıyla aşılandığı saptandı. Yaşına uygun KPA13 aşılı tam olan hastalarda aşılamaya PPA23 aşısı ile devam edildi. Hastaların %92.1'inin tedavi sonrası ilk doz PPA23 aşısını yaptırdığı tespit edildi. İkinci doz PPA23 zamanı gelen 97 hastadan %81.4'ünün aşı yaptırmadığı tespit edildi. Bu hastaların tekrar polikliniğimize çağrılarak aşılarının tamamlanması planlandı. Shapiro ve ark. immün yetmezliği olan hastalarda KPA13 için aşılama oranını %11.9, PPA23 için ise %39.4 olarak bildirmiştir (66). Kanser tedavisi alan çocuklar invazif pnömokok enfeksiyonları açısından yüksek riske sahiptir ve bu hastaların pnömokok aşılılarıyla aşılama durumunun gözden geçirilmesi ve eksik aşılarının tamamlanması önemlidir. Çalışmamızda ilk doz PPA23 aşısına uyumun daha iyi olduğu ve ikinci dozu tamamlama oranının daha düşük olduğu tespit edildi. İkinci doz aşı ilk dozdan beş yıl sonra yapıldığı için olabilir. Bu hastalara ulaşılarak dozlarının hatırlatılması planlandı.

Kanser tedavisi sonrası hepatit A serolojisinin değerlendirilmesine yönelik literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (63,67). Ülkemizde hepatit A aşısı Kasım 2012'de rutin aşılama programına alınmış olup, doğum sonrası 18. ve 24. aylarda olmak üzere iki doz

olarak uygulanmaktadır (31). Bir yaş üstü sağlıklı çocukların, ergenlerin ve yetişkinlerin birinci doz aşılmasından sonra bir ay içerisinde en az %95 oranında seropozitiflik gelişirken bu oran ikinci dozdan sonra %100'e çıkmaktadır (30). Çalışmamızda tedavi öncesi 69 (%28.7) hastanın iki doz hepatit A aşısı vardı. Bu hastaların tedavi sonrası serolojik yanıtı incelendiğinde 10'unun tedavi sonrası seronegatif, 52'sinin ise seropozitif olduğu saptandı. Kalan 7 hastanın tedavi sonrası serolojik kaydı yoktu. Seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet ve tanı yaşı açısından fark yoktu; primer tanı açısından her iki grup değerlendirildiğinde seronegatif hasta sayısı az olduğu için gruplar arası karşılaştırma yapılamadı. Töret ve ark. 46 ALL hastası ile yaptığı çalışmada seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet farkı yoktu. Tedavi öncesi hastaların %39'unun hepatit A'ya karşı seronegatif olduğu tespit edilerek aşılanmış ve kemoterapi bitiminden 6 ay sonra yapılan serolojik testler sonucu hastaların %83'ünün seronegatif olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kemoterapi sonrası seronegatifliğin beş yaş üzeri çocuklarda daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (63). Bizim çalışmamızda ise primer tanı, tanı yaşı ve cinsiyetin seronegatiflik üzerinde etkisinin olmadığı tespit edildi. Çalışmamızda rutin aşı takviminde hepatit A aşısı olmayan 140 çocuk vardı. Bu çocuklardan tedavi sonrası seronegatif olanlara hepatit A aşısı yapıldı. Pasif antikor geçişi olmayan, okul çocuğu ve ergen yaş grubunda 20 hastanın tedavi sonrası seropozitifliğinin ise geçirilmiş hepatit A enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü. Kanser tedavisi sonrası hepatit A serolojisinin ve seronegatiflik için risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Suçiçeği aşısı, ülkemizde 2013 yılından itibaren ulusal aşı takvimine tek doz olarak eklenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 76 (%31.7)'si tanı öncesi aşılandı. Literatür incelendiğinde kanser tedavisi sonrası suçiçeği bağışıklığı durumunun değerlendirildiği çalışmalar, daha az hasta sayısı ile yapılan, antikor kaybı oranının değerlendirildiği prospektif çalışmalardır (62,63). Tanı öncesi tek doz suçiçeği aşı olan hastaların tedavi sonrası serolojik yanıtları değerlendirildiğinde bu hastalardan %29.8'i seropozitif, %61.2'i seronegatif, %9'u borderline olarak saptandı. Primer tanı ve cinsiyet dağılımı açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında fark görülmedi. Töret ve ark. ALL tanılı 46 hastayla yaptığı çalışmada beş yaş üzeri ve yüksek risk grubundaki hastalarda tedavi sonrası seronegatifliğin daha yüksek olduğu saptanmıştır (63). Bizim çalışmamızda ise seronegatif hastaların tanı yaşı ortalamasının seropozitif olanlara göre

düşük olduğu tespit edildi. Bu durum yaşı küçük olanlarda kanser tedavisinin neden olduğu immünsupresyonun daha ağır seyretmesine bağlı olabilir. Ayrıca daha büyük yaşta ve tek doz aşıli çocukların enfeksiyonu geçirmiş olabileceği de düşünüldü, ancak kayıtlara geçmiş böyle bir öyküye rastlanmadı. Tedaviden önce suçiçeği aşıli olanlarda tedavi sonrası serolojik testleri yapılarak seronegatiflik saptanması durumunda ek doz yapılabileceği bildirilmiştir (3). Çalışmamızda suçiçeği aşıli olup tedavi sonrası seronegatiflik saptanan hastalara ikinci doz aşı yapıldı. Aşısız ve seronegatif olan çocuklara yaşa uygun suçiçeği aşı planı yapıldı. Kanserli çocuklarda suçiçeği bağışıklığının ve seronegatiflik için risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser tedavisiyle meydana gelen immünsupresyon durumunda latent hepatit B virüsünün aktivasyonu ve progresif karaciğer hasarı gelişebilir. Bu sebeple hepatit B bağışıklık durumu tanı anında değerlendirilmeli ve gereklilik halinde hastalar tedaviye başlanmadan önce aşılanmalıdır. Bu hastalarda sık kan ürünü transfüzyonlarına ihtiyaç duyulduğundan endemik risk durumunda kemoterapi sırasında da bağışıklama yapılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca öncesinde tam doz aşıli olan hastalara kemoterapi sonrası antikor düzeyinden bağımsız olarak tek doz pekiştirme yapılması önerilmektedir (3). Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların %96.7 si üç doz hepatit B aşılydı ve bu hastaların tedavi sonrası serolojik durumları incelendi. Tedavi esnasında hiçbir hasta hepatit B aşısıyla aşılanmamıştı. Töret ve ark. yaptığı çalışmada tedavi sonrası hepatit B bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında cinsiyet, hastalık risk grubu ve tanı yaşı açısından fark yoktu (63). Zignol ve ark. primer hepatit B aşı serisi tamamlanmış 192 hastayla yaptığı çalışmada lösemi, lenfoma ve solid tümörlü hastalar arasında antikor kaybı açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi primer aşı serisi tamamlanmış olup tedavi sonrası seropozitif ve seronegatif saptanan hastalar incelendiğinde lösemi grubunda tedavi sonrası seropozitiflik oranı lenfoma ve solid tümör grubundan daha yüksekti. Solid tümör grubunda ise tedavi sonrası seropozitiflik oranının lenfoma grubundan yüksek olduğu görüldü. Bu durum tedavide kullanılan ilaçların immünsupresyon düzeylerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Her iki grupta cinsiyet ve tanı yaşı açısından fark yoktu. Tanı öncesi üç doz hepatit B aşıli olup tedavi sonrası seronegatif saptanan hastalarda seronegatiflik üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörler incelendi. Primer tanı, cinsiyet, tanı taşı ve alınan tedavi şeklinin seronegatiflik üzerine etkisinin olmadığı

saptandı. Seronegatiflik için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası aşı şeması tam olanlara pekiştirme dozu gerekip gerekmediği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmalarda kemoterapi öncesi aşıları tamamlanmış olan hastalarda neredeyse tüm antijenler için antikor düzeylerinde anlamlı derece azalma olduğu ve hatırlatma dozuyla birlikte antikor seviyelerinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (69,70). Difteri, boğmaca, tetanos ve poliovirüs antikor düzeylerinde oluşacak antikor kayıpları öngörülerek hastalara uygun kombine preparatla tedavi sonrası yeniden aşılama öneren kaynaklar vardır (57,71). Çalışmamızda 13 yaş dahil tüm karma aşıları tam olan 36 (%15) hastadan 24'üne tedavi sonrası Td ya da Tdap aşısı ile pekiştirme dozu yapılmıştı. Tedavi sonrası başvuran halihazırda 13 yaş aşısı eksik olan ve 14 yaş ve üstü 75 (%31.2) hastanın aşı şeması Td ya da Tdap aşıları ile tamamlandı. Diğer 129 hastanın dörtlü (DaBT-İPA) ve beşli (DaBT-İPA-Hib) karma aşılarla aşılama durumu incelendi. Tanı öncesi birinci sınıf aşıları eksik olan hastaların 75'ine tedavi sonrası dörtlü karma yapıldığı, 21'ine altı yaş ve altı olduğu için beşli karma uygulanması tercih edildiği ve 13'üne ise tanı öncesi eksik karma aşı dozları olduğu için yaşına uygun önce beşli ve sonra dörtlü karma aşı uygulandığı tespit edildi. Tanı öncesi birinci sınıf aşıları tam olan hastaların tedavi sonrası 7'sine dörtlü karma aşısıyla pekiştirme dozu yapılırken, 13 hastanın henüz pekiştirme dozu olmadığı tespit edildi. Çalışmamız retrospektif olup, hastaların tedavi öncesi veya sonrası difteri, tetanos ve poliomyelit aşı antijenlerine karşı antikor yanıtları incelenemedi.

Canlı polio aşısı (OPA) mukoza bağışıklığı sağlar ve bu durum poliomyelit eradikasyonu için önemlidir. Kemoterapi alan hastalarda ise OPA yerine mümkünse IPA (İnaktif Polio Aşısı) uygulanması önerilmektedir (70). Ülkemizde tek başına IPA formu bulunmamaktadır. Çalışmamızda OPA dozları eksik ya da hiç olmayan okul öncesi yaş grubunda yer alan çocukların OPA dozları, IPA içeren iki doz karma aşı sonrası olmak üzere tamamlandı. Tedavi sonrası OPA uygulama zamanına bakıldığında tedavi bitiminden ortalama 9 ay sonra uygulandığı tespit edildi. Herhangi bir istenmeyen etki ile karşılaşılmadı.

Kanserli çocuklarda BCG aşısı uygulaması ile ilgili veriler kısıtlı olup enfeksiyon riskinin yüksek olduğu yerlerde önerilmektedir. BCG aşısının 5 yaş altı aşısız bireylere, kemoterapiden 6 ay sonra uygulanması önerilmektedir (3,61,71). Çalışmamızda tedavi öncesi sadece iki hastanın BCG aşısı eksikti. Her iki hasta da aşılama için başvurduğunda

5 yaşından küçüktü ve bu hastalar tedaviden 9 ve 10 ay sonra aşılandı. Takiplerde aşılama sonrası aşı ile ilgili istenmeyen bir etki görülmedi.

Ülkemizde güncel takvimde kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşıları kombine aşı (KKK) olarak 12. ve 48. aylarda iki doz şeklinde uygulanmaktadır. Salgın riskinin olduğu bölgelerde 9-11. ayda ilave doz kızamık içeren aşı (K veya KKK) uygulanmaktadır (31). Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşılması için kemoterapi sonrası 6 aylık bir sürenin geçmesi beklenmelidir; ancak kızamık veya kabakulak enfeksiyonu riskinde artış durumu olması veya salgın durumlarında tedaviden 3 ay sonra aşı uygulanabilmektedir (51,70). Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların 67'si iki doz, 154'ü tek doz aşıydı. Hastalar arasında 9-11.ay ilave doz kızamık ya da KKK aşısı alanların verilerine tam olarak ulaşamadığı için bu bilgi dahil edilemedi ve bir yaş sonrasında iki doz KKK aşılı olanların tedavi sonrası kızamık, kızamıkçık ve kabakulak serolojileri değerlendirildi. Bu hastalardan bazıları 9-11.ay ek dozu ile aşılanmış hastalar olabilir. Dokuz hasta anti-Kızamık IgG pozitif, 41 hasta ise negatifti. Töret ve ark. ALL tanılı hastalarda yaptığı çalışmada kızamık bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında tanı yaşı, cinsiyet ve ALL risk grubu açısından fark olmadığını bildirdi (63). Fouda ve ark. ALL tanılı 57 hastayla yaptığı çalışmada, tedavi sonrası kızamık bağışıklığı seropozitif ve seronegatif olan hastalarda cinsiyet ve hastalık risk grubu açısından fark olmadığı bulunmuş; ancak seronegatifliğin 5 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (71). Çalışmamızda kızamık bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında primer tanı, tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı açısından fark görülmedi. Tedavi almadan önce iki doz KKK aşısı yapılmış olup tedavi bitiminde kızamık antikoru negatif saptanan hastalarda primer tanı, cinsiyet, tedavi şekli ve tanı yaşının seronegatiflik için bir risk faktörü olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda tedavi sonrası iki doz KKK aşılı hastaların kızamıkçık bağışıklığı durumu değerlendirildiğinde ise 45 hasta seropozitif, 3 hasta seronegatifti. Töret ve ark. ALL tanılı hastalarda yaptığı çalışmada kızamıkçık bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif hastalar arasında tanı yaşı, cinsiyet ve ALL risk grubu açısından fark olmadığını bildirdi (63). Fouda ve ark. ALL tanılı 57 hastayla yaptığı çalışmada, tedavi sonrası kızamıkçık bağışıklığı seropozitif ve seronegatif olan hastalarda cinsiyet ve hastalık risk grubu açısından fark olmadığı bulunmuş; ancak seronegatifliğin 5 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (71). Bizim çalışmamızda seropozitif ve seronegatif saptanan hastaların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması sayı az

olduğu için yapılamadı, ancak primer tanı ve tanı yaşı açısından iki grup arasında farklılık görülmedi. Kızamıkçık bağışıklığı açısından seronegatif hastalarda primer tanı, tanı yaşı, tedavi şeklinin bir risk faktörü olmadığı saptandı.

Çalışmamızda tedavi öncesi iki doz KKK aşılı olup tedavi sonrası kabakulak bağışıklığı açısından seropozitif ve seronegatif saptanan hastalarda primer tanı, cinsiyet ve tanı yaşı ortalaması açısından farklılık görülmedi. Seronegatif hastalarda ise primer tanı, tanı yaşı, cinsiyet ve tedavi şeklinin seronegatiflik üzerinde etkisi olmadığı görüldü. Töret ve ark. ALL tanılı 46 hastayla yaptığı çalışmada tedavi sonrası kabakulak serolojileri pozitif ve negatif olan hastalar arasında cinsiyet, tanı yaşı ve ALL risk grubu açısından farklılık yoktu (63). Fouda ve ark. ALL tanılı 57 hastayla yaptığı çalışmada, tedavi sonrası kabakulak bağışıklığı seropozitif ve seronegatif olan hastalarda cinsiyet ve hastalık risk grubu açısından fark olmadığı bulunmuş; ancak seronegatifliğin 5 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (71). Kanserli çocuklarda kızamık, kızamıkçık ve kabakulak bağışıklığının ve seronegatiflik için risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde tedavi sonrası hepatit A, hepatit B, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak serolojilerinin değerlendirildiği çalışmalar genellikle lösemili hastalarda tedavi sonrası antikor kaybının değerlendirildiği, az hasta sayısı ile yapılan prospektif çalışmalardır (53,63,69,71). Çalışmamızın amaçlarından biri de tedavi öncesi aşılı olup tedavi sonrası seronegatif saptanan hastalarda seronegatiflik için risk faktörlerinin belirlenmesiydi. Bu konuda çalışmamız önem arz etmektedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardı. Retrospektif olduğu için her antijene karşı antikor yanıtı yoktu. Bakılabilen serolojiler de çoğunlukla tedavi sonrası aşılama öncesi istenmişti ve genellikle aşı dozları tam olan çocuklarda pekiştirme doz gereksinimine karar vermek için bakılmıştı ve sayı nispeten azdı. Tedavi öncesinde serolojik yanıt olanların sayısı çok daha az olduğu için tedavi öncesi ve sonrası olarak değerlendirme yapılamadı. Kontrol grubu olmadığı için sağlıklı çocukların serolojik sonuçları ile karşılaştırılamadı. Primer tanılar açısından heterojen bir grup olduğu için kullanılan tedavilerin immüsupresyon düzeyleri farklılık gösterebilir; ancak çalışmamızda bu durumun etkisi değerlendirilemedi. Serolojik değerlendirme için hastanemizde sıklıkla enzim bağlı immün yöntemler (ELISA) kullanılmıştı, ancak bazı aşılar için antikor yanıtı değerlendirirken nötralizasyon testinin daha kıymetli olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda çocuk hastaların tanı alma sürecinde ve kanser tedavisi sırasında aşılarının aksadığı, tedavi sonrası süreçte aşılama açısından değerlendirme yapılarak eksik aşılarının tamamlanması ve gerektiğinde pekiştirme dozlarının uygulanmasının önemli olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca hastaların takvim dışı aşılarla aşılama oranlarının düşük olduğu, bu aşılar açısından hasta ve yakınlarına daha etkili bilgilendirme yapılması gerektiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte kanser tedavisi sonrası hastaların aşılama ile ilgili standart protokoller bulunmamaktadır; farklı kanserler ve tedavi şekillerinin etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Kanser tedavisi sonrası aşılama protokolleri oluşturulabilmesi için iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda lenfoma tanısı alan çocukların tanı yaşı ortalaması lösemi ve solid tümör grubundan yüksekti.
2. Tedavi öncesi hastaların %95.8'inin aşılarının tam olduğu ve aşılama oranlarının lösemi, lenfoma ve solid tümör grubunda benzer olduğu saptandı.
3. Hastaların %3,8'inin ise hastalık tanı sürecinde aşılarının aksadığı tespit edildi. Tedavi sonrası ise hastaların %68.8'inin yaşına göre eksik aşı olduğu saptandı. Çocukluk yaş grubunda öncesinde aşılama oranı yüksek olsa da kanser tanısı ve tedavisi sırasında aşılanmanın aksadığı görüldü.
4. Lösemi grubunda yeniden aşılamaya başlama zamanı ortalama $6,6 \pm 1,6$ ay olup lenfoma ve solid tümör grubundan daha erkendi (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.016$). Bu durumun sebebi lösemi tedavisinin ve sonrasında izleminin daha standart olmasından kaynaklanıyor olabilir.
5. Tedavi öncesi takvim dışı aşılarla aşılanmış hasta yoktu. Tedavi sonrası hastaların takvim dışı aşılarla aşılama oranının düşük olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası hastaların %10'unun mevsimsel influenza, %11.2'sinin meningokok ACWY, %3.3'ünün meningokok B ve 9 yaş üstü hastaların %2'sinin HPV aşıları ile aşılandığı saptandı. On iki yaş ve üstü çocuklardan %50 kadarının COVID-19 aşısı ile aşılandığı tespit edildi.
6. Suçiçeği aşıları olup tedavi sonrası seronegatif olanların tanı yaşı ortalaması seropozitif olanlardan düşüktü ($p=0.006$) ve tanı yaşının küçülüyor olması seronegatiflik üzerinde anlamlı bulundu ($p=0.022$).

7. Tedavi öncesi primer hepatit B aşı serisi tamamlanmış hastalarda lösemi grubunda tedavi sonrası seropozitiflik oranı lenfoma ve solid tümör grubundan daha yüksekti. Solid tümör grubunda ise tedavi sonrası seropozitiflik oranının lenfoma grubundan yüksek olduğu saptandı.
8. Tedavi sonrası aşılması başlatılan ancak takiplere gelmediği için aşıları tamamlanamayan (ikinci doz PPA23 hariç) 31 hasta vardı. Bu hastalara ulaşarak kontrole çağırılması planlandı.
9. Tedavi sonrası ilk doz PPA23 ile aşılama oranları nispeten yüksek ve her üç grupta benzerdi. PPA23 aşısı ikinci dozuna uyum düşüktü. Bu hastalara da ulaşarak hatırlatma yapılması planlandı.
10. Kanser tedavisi sonrası hastaların aşılama ile ilgili standart protokoller bulunmamaktadır, farklı kanserler ve tedavi şekillerinin etkisi ile ilgili bilgiler de sınırlıdır. Kanser tedavisi sonrası aşılama protokolleri oluşturulabilmesi için iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31.
2. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the Immunocompromised Child Best Practice Statement 2002. [Internet]. Available from: [http://rcpch.adlibhosting.com/files/Immunisation of the Immunocompromised Child 2002-02.pdf](http://rcpch.adlibhosting.com/files/Immunisation%20of%20the%20Immunocompromised%20Child%202002-02.pdf) (Erişim tarihi: 24.12.2022).
3. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, Di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al; Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). [Internet]. Available from: doi: 10.1016/S1473-3099(18)30601-7 (Erişim tarihi: 14.11.2022).
4. American Academy of Pediatrics. Immunisation in special circumstances. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021. p.67-83.
5. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs.pdf> (Erişim tarihi: 24.12.2022).
6. Alanko S, Salmi TT, Pelliniemi T-T. Recovery of Blood T-Cell Subsets After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1994;11(3):281–92.
7. Davis A, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician.* 2014;89(9):731–8.
8. Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(18):3760–4.
9. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. *Lanzkowsky’s manual of pediatric hematology*

and oncology. Elsevier; 2016.

10. Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact.* 2012;196(3):59–67.
11. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2949.
12. Hoffman R, Benz E, Shattil S. Hematology: Basic Principles and Practice. chapter 16. New York, NY, USA: Churchill Livingstone. Harcourt Brace & Co; 2000.
13. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier; 2016. p. 367–89.
14. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2730–41.
15. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19e. Vol. 1. Mcgraw-hill New York, NY, USA;; 2015.
16. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2975–85.
17. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, De Alarcon PA, Chauvenet AR, et al. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):198–202.
18. Şeyda E, DAĞDEMİR A, Sabri A. Hodgkin lenfoma sonuçları: Bir çocuk onkoloji departmanının 30 yıllık izlemi. *J Exp Clin Med.* 28(4):132–40.
19. Odutola MK, Benke G, Fritschi L, Giles GG, van Leeuwen MT, Vajdic CM. A systematic review and meta-analysis of occupational exposures and risk of follicular lymphoma. *Environ Res.* 2021;197:110887.

20. Ehrlich P. Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma (s). In: Pediatric Surgical Oncology. CRC Press 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742; 2022. p. 113–23.
21. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. ASH Educ Progr B. 2007;2007(1):285–96.
22. Ozuah NW, Marcus KJ, LaCasce AS, Billett AL. Excellent outcomes following response-based omission of radiotherapy in children and adolescents with intermediate or high-risk Hodgkin lymphoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(6):e338.
23. Hanson D, Atlas MP. Central nervous system tumors. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier; 2022. p. 485–505.
24. MetinDemirkaya B. Nöroblastom. Journal. 2006;4(1):128–32.
25. Kebudi R. Çocukluk çağında mediasten kitlelerine yaklaşım. Herkes için çocuk kanserlerinde tanı sempozyum dizisi. 2006;(49):33–8.
26. Davidoff AM. Wilms tumor. Curr Opin Pediatr. 2009;21(3):357.
27. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian J Ophthalmol. 2020;68(11):2356.
28. Levy CF, Wexler LH. Rhabdomyosarcoma and other soft-tissue sarcomas. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier; 2016. p. 505–23.
29. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. In: Seminars in pediatric surgery. Elsevier; 2012. p. 51–60.
30. Yurdakök K, Çelik M. Aşı uygulamalarının bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisine etkisi. Gökçay G, editör. Aşılar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.12-9.
31. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 [Internet]. Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2> (Erişim tarihi: 15.09.2022).
32. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol Rev. 2006;28(1):112–25.

33. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, Akıcı F, Görgün Ö, Badur S. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol Off J SIOP—International Soc Pediatr Oncol (Société Int d’Oncologie Pédiatrique)*. 2000;34(2):102–5.
34. Griffin DE. Measles vaccine. *Viral Immunol*. 2018;31(2):86–95.
35. Carazo S, Billard M-N, Boutin A, De Serres G. Effect of age at vaccination on the measles vaccine effectiveness and immunogenicity: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–18.
36. Magistà S, Albanesi M, Chaoul N, Di Bona D, Di Leo E, Nettis E, et al. Safety of measles, mumps, and rubella vaccine in egg allergy: in vivo and in vitro management. *Clin Mol Allergy*. 2020;18(1):1–5.
37. Plotkin SA. Rubella eradication: not yet accomplished, but entirely feasible. *J Infect Dis*. 2021;224(Supplement_4):S360–6.
38. Bonnet M-C, Dutta A, Weinberger C, Plotkin SA. Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine*. 2006;24(49–50):7037–45.
39. Avcı HH, Selçuk EB, Pehlivan E, Elbe H. Türkiye’de Yeni Bir Aşı Uygulaması: Hepatit A. *Euras J Fam Med*. 2014;3(1):9–14.
40. Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED. Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2): 387-397.
41. LaRussa PS, Marin M, Gershon AA. Varicella-Zoster Virus: Tübergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2020. p. 1708-15.
42. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Risk Grubu Aşılamaları, 2016. Erişim linki: <https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamaları-ek-risk-grubu-asilamaları-1-2.html> (Erişim tarihi: 01.02.2023).
43. Ramirez KA, Peters TR. Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus): Tübergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E, editors. *Nelson Textbook of*

Pediatrics2020. p. 1436-40.

44. Yıldırım DN, Ulukol B. Pnömonokok aşıları. Gökçay G, editör. Aşılar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.121-5.
45. Erdoğ Şahin N, Kondolot M. Meningokok aşıları. Gökçay G, editör. Aşılar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.113-20.
46. Çöl N. Human papillomavirüs aşısı. Gökçay G, editör. Aşılar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.84-90.
47. Organization WH. Global influenza strategy 2019-2030. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf> (Erişim tarihi: 24.12.2022).
48. Dinleyici M. İnfluenza aşıları. Gökçay G, editör. Aşılar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.91-8.
49. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 influenza season. MMWR Recomm Reports. 2018;67(3):1.
50. COVID 19: Vaccines [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines> (Erişim tarihi:11.12.2023).
51. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D’Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2004;101(3):635–41.
52. Nilsson A, De Milito A, Engstrom P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. Pediatrics. 2002;109(6):e91–e91.
53. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis. 2007;44(5):635–42.

54. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: recommendations of Italian primary immunodeficiency network centers (IPINET). *Vaccine*. 2018;36(24):3541–54.
55. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):169–86.
56. Kardaş Z, Kondolot M. Kemoterapi, Radyoterapi ve Steroid Kullanımında Bağışıklama. Duyan Çamurdan A, editör. Özel Klinik Durumlarda Bağışıklama. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.91-6.
57. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2018. p.1355-69.
58. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2606–14.
59. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309–18.
60. Foster SL, Short CT, Angelo LB. Vaccination of patients with altered immunocompetence. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(4):438–40.
61. Guilcher GMT, Rivard L, Huang JT, Wright NAM, Anderson L, Eissa H, et al. Immune function in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group review. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(4):284–94.
62. Yilmazbas P, Sen HS, Ocak S. Revaccination in pediatric oncology patients: one center experience. *Eurasian J Med*. 2021;53(1):5.
63. Toret E, Yel SE, Suman M, Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Dinleyici M, et al. Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1132–5.
64. Chang A, Ellingson MK, Flowers CR, Bednarczyk RA. Influenza Vaccination Rates Among Patients With a History of Cancer: Analysis of the National Health Interview Survey. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab198.

65. Cherven B, Klosky JL, Keith KE, Hudson MM, Bhatia S, Landier W. Reasons for refusal of the human papillomavirus vaccine among young cancer survivors. *Cancer*. 2023;129(4):614–23.
66. Shapiro Ben David S, Goren I, Mourad V, Cahan A. Vaccination Coverage among Immunocompromised Patients in a Large Health Maintenance Organization: Findings from a Novel Computerized Registry. *Vaccines*. 2022;10(10):1654.
67. Karaman S, Karaman K, Kızılyıldız BS, Ceylan N, Kaba S, Parlak M, et al. Seroprevalence of hepatitis a and associated factors among 1-15 year old children in Eastern Turkey. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19394.
68. Top KA, Vaudry W, Morris SK, Pham-Huy A, Pernica JM, Tapiéro B, et al. Waning Vaccine Immunity and Vaccination Responses in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Canadian Immunization Research Network Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):439–48.
69. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(3):156–66.
70. Moulik NR, Arora RS. Immunisation in children with cancer treated with standard dose chemotherapy-review of evidence. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2020;5(3):89–95.
71. Fouda AE, Kandil SM, Boujettif F, Salama YS, Fayea NY. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology*. 2018;23(9):590–5.