

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak  
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya  
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;  
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

( DOKTORA TEZİ )

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE  
TRANSPLANTASYONU YAPILAN 0-18 YAŞ  
ARALIĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARIN ÖZELLİKLERİ  
VE AŞILAMA SONRASI DURUMLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖYKÜ ÖZBÖRÜ AŞKAN

DANIŞMAN  
TÜLİN AYŞE ÖZDEN

SOSYAL PEDIATRİ ANA BİLİM DALI  
SOSYAL PEDIATRİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2020

## TEZ ONAYI

Tarih ve Sayı: 11/07/2020-116768



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı :99984023-302.14.01-  
Konu :Sınav Sonucu Onayı-Öykü  
ÖZBÖRÜ AŞKAN

## ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi :01.07.2020 tarih ve 108791 sayılı yazınız.

Anabilim Dalınızda 2015-2016 öğretim yılı güz yarıyılında başladığı Doktora eğitimine Prof. Dr. Tülin Ayşe ÖZDEN'in danışmanlığı altında "Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan 0-18 Yaş Aralığındaki Çocuk Hastaların Özellikleri ve Aşılama Sonrası Durumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı Doktora tezini tamamlayan Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN'a ait tez sınav tutanakları jüri tarafından imzalanmış nüshalarının teslim edildiği 01.07.2020 tarihli yazınız, Yönetim Kurulumuzun 07.07.2020 tarihli 27 sayılı toplantısında incelenmiş ve sınav sonucu onaylanmıştır.

Bilgilerinizi, Öykü ÖZBÖRÜ AŞKAN'a ve danışman öğretim üyesi Prof. Dr. Tülin Ayşe ÖZDEN'e şahsım ve Yönetim Kurulumuzun tebrik ve başarı dileklerinin iletilmesini rica ederim.

e-İmza  
Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ  
Enstitü Müdürü

## DAĞITIM

Gereği:  
Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürlüğü

Bilgi:  
Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürlüğü  
Sayın Prof. Dr. Tülin Ayşe ÖZDEN

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision/Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEA5RA7KK>

Ayrıntılı bilgi için iribat : Mehmet KOCABAY Dahili : 14124

İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bozdoğan Kemerli Caddesi No:8 Vezneciler Hamamı Sokağı Veznecil  
34126 İSTANBUL

Tel : +90(212) 440 00 00-11280 Faks : +90(212) 440 00 00/14128

e-posta : [saglikbil@istanbul.edu.tr](mailto:saglikbil@istanbul.edu.tr) Elektronik Ağ : <http://saglikbilimleri.istanbul.edu.tr/>



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Öykü Özbörtü Aşkan

(İmza)

## TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesinde ilk gördüğüm an itibari ile meslek aşkına hayran olduğum, yıllar sonra izinden gidebildiğim için her an kendimi çok şanslı hissettiğim, sevgisini, ilgisini ve bilgisini bizlerden hiç esirgemeyen, her daim sabır ve güler yüzüyle bizleri kanatları altına alan Değerli Hocam Prof. Dr. Gülbin Gökçay'a,

Tez yazım sürecim boyunca her zaman desteğini sağlayan, sabır ve güler yüzünü esirgemeyen danışmanın Prof. Dr. Tülin Ayşe Özden'e,

Kök Hücre Nakli'ne ilgi duymamı sağlayarak bu konuda tez yazmama vesile olan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, çalışkanlığını kendime her zaman örnek aldığım ve tez sürecim boyunca sabır ve güler yüzü ile destek olan Sevgili Hocam Prof. Dr. Gülsün Tezcan'a,

Kısa süre içinde "Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi" ailesinin bir parçası olmamı sağlayan, başta Değerli Hocam Prof. Dr. Akif Yeşilipek'e, güler yüzü ve değerleri ile her zaman örnek olan Hocam Prof. Dr. Fügen Pekün'e, tanıdığım ilk günden beri dostluğu ve desteğini her daim hissettiren Sevgili Emine Kılıç'a, tez çalışmam sürecinde sabrı ve güler yüzüyle destek olan Sevgili Alican Bulut'a ve tüm "Göztepe Medical Park Kök Hücre Nakil Ünitesi" ailesine,

Tez yazım sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Deniz Tuğçu'ya,

Yanında çalışmaktan gurur duyduğum ve kendimi çok şanslı hissettiğim, çalışkanlığı, azmi, bilgisi, bakış açısı ve hızı ile bana çok şey öğretmekte olan, kendime örnek aldığım Sevgili Hocam Perran Boran'a,

İkinci ailem olarak gördüğüm başta Uzm. Dr. Damla Mutlu, Doç. Dr. Gonca Keskindemirci, Uzm. Dr. Bahar Kural, Uzm. Dr. Pınar Yılmazbaş ve Melike Tuğrul Aksakal olmak üzere birlikte çalışmaktan, öğrenmekten, ilerlemekten ve bilgilerimizi paylaşmaktan gurur duyduğum tüm "İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Doktora Programı" Mezun ve Öğrencilerine,

Hayatım boyunca sevgisi, sabır ve anlayışı ile yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama,

Sevgisi, sabrı ve desteği için hayattaki en büyük şansım, sevgili eşim Erbil Aşkan'a ve hayatımızı anlamlı kılan değerli çocuklarım Can ve Aylin Aşkan'a içtenlikle teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR .....	İV
İÇİNDEKİLER .....	V
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Xİ
ÖZET .....	Xİİİ
ABSTRACT .....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....	3
2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre .....	3
2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı.....	3
2.1.3. İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) Değerlendirmesi.....	4
2.1.4. Donör Seçimi .....	5
2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları .....	6
2.1.5.1. Kemik İliği.....	6
2.1.5.2. Periferik Kan Kök Hücre .....	6
2.1.5.3. Kordon kanı .....	7
2.1.6. Hazırlayıcı Rejimler.....	7
2.1.7. Engrafman.....	8
2.1.8. Kimerizm .....	8
2.1.9. Allojenik HKHN sonrası immun yapılanmayı etkileyen faktörler.....	9
2.1.10. Allojenik HKHN sonrası immun yapılanma .....	12
2.1.10.1. Doğal İmmun Sistemin Yeniden Yapılanması .....	14
2.1.10.2. Edinsel İmmun Sistemin Yeniden Yapılanması .....	14
2.1.10.1.1. T Hücre Yeniden Yapılanması.....	14
2.1.10.1.2. B hücre Yeniden Yapılanması .....	15
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Aşı Uygulamaları.....	16

2.2.1. HKHN Sonrası Aşı Uygulamalarında Genel Prensipler.....	16
2.2.2. Aşı immünolojisi ve HKHN Sonrası Aşı Yanıtını Etkileyen Durumlar.....	17
2.2.3. HKHN Sonrası Aşılama Önerileri.....	20
2.2.3.1. İnfluenza Aşısı.....	27
2.2.3.2. Pnömonokok Aşısı.....	28
2.2.3.3. Hemofilus İnfluenza Tip B Aşısı.....	29
2.2.3.4. Difteri, Tetanos ve Boğmaca Aşıları.....	29
2.2.3.5. Çocuk Felci Aşısı.....	30
2.2.3.6. Hepatit B Aşısı.....	30
2.2.3.7. Hepatit A Aşısı.....	31
2.2.3.8. Meningokok Aşıları.....	31
2.2.3.9. İnsan papilloma virüsü (Human Papilloma Virüs-HPV) aşısı.....	32
2.2.3.10. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları.....	33
2.2.3.11. Su Çiçeği Aşısı.....	34
2.2.3.12. Endemik Bölgeye Seyahat Edildiğinde Uygulanan Aşılar.....	34
2.2.3.13. HKHN sonrası önerilmeyen aşılar.....	35
2.2.4. HKHN sonrası aşılama da bağışıklık yanıtı değerlendirilmesi.....	36
2.2.5. HKHN alıcısı ile yakın temasta olan kişilerin aşılması.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışmanın tipi ve örneklem seçimi.....	38
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	38
3.3. Hasta Formunun Oluşturulması.....	40
3.3.1. Alıcı ilişkili faktörler.....	40
3.3.2. Genetik faktörler.....	41
3.3.3. Kök hücre kaynağı.....	41
3.3.4. Nakil sonrası olaylar.....	41
3.3.5. Nakil Sonrası Yapılan Aşıların Değerlendirilmesi.....	42
3.4. Çalışmanın Yürütüldüğü Birimin Özellikleri.....	44
3.5. Verilerin değerlendirilmesi.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Tanımlayıcı Özellikler.....	46
4.2. Hastaların Aşılama Durumları.....	50
4.3. Hastaların Aşı Sonrası Serolojik Durumlarının Değerlendirilmesi.....	51

4.4. Aşı Kayıtlarına Göre Aşuları Tamamlanan Hastalarda HKHN Sonrası İmmün Yapılanmayı Etkileyen Faktörlerin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Etkisi.....	55
4.5. Aşı İle Önlenebilen Hastalıklar.....	71
5. TARTIŞMA.....	72
5.1. Hepatit B Aşısı.....	76
5.2. Hepatit A Aşısı.....	77
5.3. Boğmaca Aşısı.....	77
5.4. Kızamık Aşısı.....	79
5.5. Kızamıkçık Aşısı.....	80
5.6. Kabakulak Aşısı.....	80
5.7. Su çiçeği Aşısı.....	81
6. SONUÇ.....	83
KAYNAKLAR.....	84
FORMLAR.....	96
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	99
ÖZGEÇMİŞ.....	100

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi <sup>27</sup> .....	11
Tablo 2-2: Akut Graft Versus Host Hastalığı Genel Evreleme (Grade) <sup>27</sup> .....	11
Tablo 2-3: Kronik Graft Versus Host Hastalığı Genel Şiddet Değerlendirmesi <sup>29</sup> .....	12
Tablo 2-4: ESCMID Güç ve Kanıt düzeyine Göre Öneri Sınıflandırması.....	21
Tablo 2-5: Çocuklarda HKHN sonrası aşılama uluslararası konsensus önerileri <sup>5,35</sup> .....	22
Tablo 2-6: Allojenik HKHN alıcıları için ECIL-2017 önerileri <sup>7</sup> .....	23
Tablo 2-7: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Risk Grupları Aşılamaları Genelgesi <sup>42,43</sup> .....	25
Tablo 2-8: Güney'in Hematopoetik Kök Hücre Alıcılarının Bağışıklanması Önerileri <sup>45</sup> .....	26
Tablo 3-1: Aşı Durumları Değerlendirme Tablosu.....	42
Tablo 4-1: İmmüsupresif Tedavi ve Sürelerinin Dağılımları .....	48
Tablo 4-2: İmmüsupresif tedavi kesimi ile aşılama başlangıcı arasındaki sürelerin dağılımı .....	49
Tablo 4-3: Kronik GVHD Varlığına Göre İmmüsupresyon Kesimi ile Aşı Uygulamasının Başlangıç Sürelerinin Değerlendirmesi.....	49
Tablo 4-4: Hepatit B, Hepatit A ve Boğmaca Aşuları Sonrası Serolojik Durumlarının Doz Sayısı ve Aşı Sonrası Değerlendirme Zamanına Göre Dağılımları .....	52
Tablo 4-5: Aşuları Tamamlanan Hastaların Aşı Antijen İçeriğine Göre Boğmaca Antikor Alt Gruplarının Dağılımı .....	53
Tablo 4-6: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Aşuları Sonrası Serolojik Durumlarının Doz Sayısı ve Aşı Sonrası Değerlendirme Zamanına Göre Dağılımları .	54
Tablo 4-7: Hepatit B, Hepatit A, Boğmaca, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Aşılarının Tamamlanma Durumunun ve Aşı Sonrası Serolojik Duruma Etkisi .....	55
Tablo 4-8: Aşuları Tamamlanan Hastalarda Cinsiyete Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi .....	56
Tablo 4-9: Aşuları Tamamlanan Hastalarda Yaşa Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi.....	57

Tablo 4-10: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Tanı Gruplarına Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi .....	58
Tablo 4-11: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Kök Hücre Çeşitlerine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi.....	59
Tablo 4-12: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Hazırlık Rejimi Protokollerine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi.....	60
Tablo 4-13: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Alınan Hazırlık Rejimindeki Alkilleyici Ajan İçeriğine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi .....	61
Tablo 4-14: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Nakil protokolünde ATG Varlığına Göre Aşı Bağışıklık Durumu Değerlendirilmesi .....	62
Tablo 4-15: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Akut GVHH ve Kronik GVHH Varlığına Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi .....	63
Tablo 4-16: Aşıları Tamamlanan Hastalarda CMV Varlığına Göre Aşı Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi.....	64
Tablo 4-17: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Kimerizme Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi .....	65
Tablo 4-18: Siklosporin A Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması.....	66
Tablo 4-19: Takrolimus Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-20: MMF Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4-21: Prednizolon Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması .....	68
Tablo 4-22: Aşı Sonrası Serolojik Durumun Fotoferez Alımına Göre Karşılaştırması .	69
Tablo 4-23: Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Toplam İmmünespresif Tedavi Alım Süresi Karşılaştırması .....	70
Tablo 4-24: Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre IgG Değerlerinin Normale Dönme Süreleri Karşılaştırması.....	71

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Bağışıklık sistemi sınıflandırması <sup>30</sup> .....	13
Şekil 3-1: Çalışmanın akış şeması .....	39
Şekil 4-1: Birincil tanıların dağılımı .....	46



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ATG	: Anti-Timosit globulin
CMV	: sitomegalovirüs
DLI	: Verici lenfosit infuzyonu
EBMT	: Avrupa Kan ve Kemik iliği Nakil Derneği (European Society of Bone and Marrow Transplantation)
ECIL	: Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (European Conference on Infections in Leukaemia)
FHBP	: Faktör H bağlayıcı proteinin
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GİS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft versus host hastalığı
aGVHH	: Akut graft versus host hastalığı
kGVHH	: Kronik graft versus host hastalığı
HBV	: Hepatit B virüsü
HKH	: Hematopoetik kök hücre
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: İnsan lökosit antijenlerinin
HPV	: İnsan papilloma virus
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin G
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)
İPA	: İnaktif polio (çocuk felci ) aşısı
Kİ	: Kemik iliği (Kİ)
KKK	: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MKH	: Mezenkimal kök hücre
NK	: Doğal öldürücü hücreler
SCID	: Ağır kombine immün yetersizlik
TVI	: Tüm vücut ışınlaması

VZV : Varisella zoster virüsü



## ÖZET

Özbörü Aşkan Ö. (2020). Allojenik Hematopoetik kök Hücre Transplantasyonu Yapılan 0-18 Yaş Aralığındaki Çocuk Hastaların Özellikleri ve Aşılama Sonrası Durumlarının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Pediatri ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası, aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı bağışıklığın kaybedilmesi nedeniyle yeniden aşılama programı önem taşımaktadır. Programdaki inaktif ve canlı aşıların nakilden sırasıyla 6 ve 24 ay sonra uygulanması önerilmektedir. Bu tez çalışmasında allojenik HKHN yapılan çocuk hastaların aşı programına uyumunun ve aşılama sonrası humoral bağışıklık durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Allojenik HKHN sonrası 2. yılını dolduran çocukların nakil ve aşı kayıtları ile aşılama sonrası hepatit-B, hepatit-A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği IgG antikor sonuçları değerlendirildi.

Hastaların (n=173) yaş ortanca değeri 70,5 ay olup, %60,2'si erkekti. Yeniden aşılama başlangıç zamanı ortanca değeri 15 aydı, bu süre graft versus host hastalığı tanısı alanlarda artmıştı. Aşı programına uyumsuzluk, inaktif aşılar için %70, canlı aşılar için ise %86 oranında saptandı. Hastaların 22'sine oral çocuk felci, 3'üne BCG aşısı uygulandığı saptandı, hiç bir hastada istenmeyen etkiye rastlanmadı. Aşıları tamamlananlarda seropozitiflik oranları; hepatit-B aşısında %90,5, hepatit-A'da %93,7, boğmacada %91,2, kızamıkta %87,5, kızamıkçıkta %91,3, kabakulakta %79,2, suçiçeğinde %80 saptandı. Bağışıklık yanıtları nakil ilişkili özelliklere göre değerlendirildiğinde kızamık aşısı pozitiflik oranı hemoglobinopatiler grubunda daha düşük saptandı. Boğmaca antikorlarından adenilat siklaz toksini antikor pozitiflik oranı, düşük antijen içerikli boğmaca aşısı (Tdab) ile aşılanan hastalarda yüksek boğmaca antijen içeren (DaBT) ile aşılanarlara göre daha yüksek saptandı.

Bulgularımız aşı uygulamasındaki uyumsuzlukların giderilmesi, güncel uygulamaların takibinin ve daha fazla geniş çaplı multidisipliner araştırmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Sosyal Pediatri Bilim Dalı eğitimlerinin üniversitelerde yaygınlaştırılması ve HKHN alıcıları gibi özel grupların çocuk sağlığı izlemi, aşılama gibi koruyucu sağlık hizmetlerinin deneyimli uzmanlarca multidisipliner yaklaşımla yapılması, olumsuz sonuçların önüne geçilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler :** Hematopoetik kök hücre nakli; yeniden aşılama; antikor; kızamık; boğmaca

## ABSTRACT

Özbörü Aşkan Ö. (2020). Evaluation of Characteristics and Post-Vaccination Status of 0-18 Years Old Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Social Pediatrics. Doctoral Thesis. İstanbul.

Re-vaccination program is necessary because of the loss of immunity to vaccine-preventable diseases after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Administration of inactive and live vaccines in the program are recommended at 6 and 24 months after the transplant, respectively. The aim of this study was to evaluate the compliance of children with allogeneic HSCT to vaccination program and humoral immunity status after vaccination.

Transplant records, vaccine records, and post-vaccination hepatitis B, hepatitis A, pertussis, measles, rubella, mumps, and varicella IgG antibody results of the children, who were completed their second year after allogeneic HSCT were evaluated.

Median age of 173 patients was 70.5 months, 60.2% were males. Median re-vaccination onset time was 15 months, and it was delayed in patients diagnosed with graft versus host disease. Non-compliance to re-vaccination program was 70% for inactive vaccines and 86% for live vaccines. Oral polio was given to 22 of the patients, and Bacillus Calmette-Guerin vaccine was applied to three. Seropositivity rates of complete vaccinated patients were; 90.5% for Hepatitis B, 93.7% for hepatitis A, 91.2% for pertussis, 87.5% for measles, 91.3% for rubella, 79.2% for mumps, and 80% for varicella. Measles vaccine seropositivity was lower in the hemoglobinopathies group. Adenylate cyclase toxin antibody positivity rate was higher in patients vaccinated with low antigen-containing pertussis vaccine (Tdab) than high antigen (DaBT).

Our findings reveal the necessity of conducting extensive multidisciplinary researches, improving vaccine adherence and the current practices. Promoting the Social Pediatrics Education at universities and performing preventive health services, such as child health monitoring and vaccination of special groups, by experienced experts may prevent negative consequences.

**Key words:** Hematopoietic stem cell transplantation; revaccination; antibody; measles; pertussis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik kök hücrelerin bir vericiden toplanarak, alıcıya verilmesi (allojenik HKHN) ya da kişinin önceden toplanmış olan kök hücrelerinin yeniden aynı kişiye verilmesi (otolog HKHN) olarak tanımlanmaktadır. HKHN amacı, alıcının lenfo-hematopoetik sisteminin tamamının ya da bir kısmının verilen kök hücreler tarafından sağlanmasıdır. Allojenik HKHN; lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendrom (MDS), kemik iliği yetersizliği sendromları, doğumsal bağışıklık sistemi yetersizlikleri, doğumsal enzim eksiklikleri ve hemoglobinopatiler gibi bir çok hastalıkta tam tedavi sağlamakta ya da sonuçlarını iyileştirmekte kullanılmaktadır (1).

Nakil öncesi uygulanan hazırlayıcı tedavi rejimlerinin ve nakil sonrası kullanılan bağışıklık baskılayıcı ilaçların etkisiyle; nakil sonrasında, tüm hastalarda geçici kombine bağışıklık yetersizliği oluşmaktadır. Hümorale ve hücresele bağışıklık fonksiyonlarının tam olarak iyileşmesi, bir yıl ya da daha fazla sürebilmektedir. Bağışıklık yetersizliği durumu; hazırlayıcı rejim sırasında ve sonrasında kullanılan bağışıklığı baskılayan ilaçların kullanım süresi ve yoğunluğu, nakil tipi, kök hücre kaynağı, verilen kök hücreye ait lenfositlerin hastanın doku ve organların yabancı olarak algıladığı “graft versus host hastalığı” (GVHH) varlığına göre değişmektedir (2). Nakil sürecindeki gelişmelerle kök hücre alıcılarının sağ kalım süreleri artmıştır ve HKHN yapılmış hastalar, bu süreçte bozulmuş olan bağışıklıkları nedeniyle önlenebilir enfeksiyon hastalıkları ve komplikasyonları açısından potansiyel risk taşımaktadırlar (3–5). Bu nedenle kök hücre alıcılarında enfeksiyonların önlenmesi çok önemlidir.

Aşılama; alıcıları nakil sonrası erken ya da geç dönemde önlenebilir enfeksiyon hastalıklarından korumak, ve toplum sağlığı bakış açısıyla, toplumda önemli enfeksiyon ajanlarına karşı korunmasız olan bireylerin sayısının artmasını engellemek amacıyla yapılmaktadır (1,3)

Tetanos, difteri, çocuk felci, kızamık gibi aşı ile önlenebilen hastalıkların antikor titreleri HKHN sonrası 1 ile 10 yıl içinde düşmektedir. Bu nedenle HKHN alıcılarına nakil sonrası yeniden aşılanma programı önerilmektedir. Var olan protokoller farklılıklar içermektedir. (5–7). Çocuklarda nakil sonrası yeniden aşılanma ve aşılanmaya karşı oluşan immun cevabın değerlendirilmesi ile ilgili veriler yetersizdir (1,4). Uluslar

arası rehberlerin geliştirilmesi için aşı ile önlenebilen hastalıkların epidemiyolojisi ve aşı sonrası değerlendirmelerin yapıldığı geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Bu tez çalışmasında; allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda, nakil sonrası yeniden aşılama oranlarının saptanması ve aşıları tamamlanan çocuklarda immun yapılanmayı etkileyen faktörlerin aşı sonrası serolojik durumları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

#### 2.1.1. Hematopoetik Kök Hücre

Kök hücreler; kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme özelliğine sahip hücrelerdir. Embriyonik kök hücreler, canlıyı oluşturan tüm hücre tiplerine dönüşme potansiyeli olan (pluripotent) hücreler; erişkin kök hücreler ise daha sınırlı sayıda hücrelere dönüşebilen (multipotent), dokuları tamir etme özelliği olan hücrelerdir (8). Tüm kan hücreleri, çoğunlukla kemik iliğinde bulunan ve kendi kendini yenileyebilen ve çeşitli multi, oligo veya uni-potent farklılaşma yeteneğine sahip olan hematopoetik kök hücrelerden (HKH) türetilir. Hematopoetik kök hücreler, kemik iliği (Kİ) ve kandan elde edilebilen farklılaşarak olgun kan hücrelerini oluşturma yeteneğine sahip (multipotent) erişkin tip kök hücrelerdir (9).

Kök hücrelerin kendini yenileme, bölünme ve farklılaşma gibi işlevleri için önemli yer tutan; bu hücrelerin içinde bulunduğu mikro çevreye “niş” (yuva) denilmektedir. Niş hücresel bileşenleri arasındaki sinyal iletimi ile HKH'nin sessiz kalma, kendini yenileme ya da nişten çıkarak farklılaşma özelliklerini düzenlemektedir. Kemik iliği stromasında bulunan osteoblastlar, endotel hücreleri ve diğer hücre tipleri, ekstraselüler matriks molekülleri, adezyon molekülleri niş bileşenlerini oluşturmaktadır. Organizmanın ihtiyacına göre gerçekleşen kök hücrelerin sessiz kalma, bölünme, farklılaşma gibi işlevleri nişi oluşturan bu kompleks ve dinamik yapıdaki sitokinler, kemokinler, hormonlar, reseptör/ligand etkileşimleri gibi otokrin/parakrin faktörlerin de etkisiyle gerçekleşmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MKH) adiposit, osteoblast gibi Kİ'nin temel niş hücrelerinin orijin aldığı, stromanın ana hücreleridir ve HKH kaderinin belirlenmesinde kritik rol alırlar (8,9).

#### 2.1.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Tanımı

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematopoetik kök hücrelerin bir kişiden toplanarak, başka bir kişiye (allojenik HKHN) verilmesi ya da kişinin önceden toplanmış olan kök hücrelerinin yeniden aynı kişiye verilmesi (otolog HKHN) olarak tanımlanmaktadır. HKHN amacı, vericinin lenfo-hematopoetik hücrelerinin alıcıda yerleşmesidir (engrafman). Allojenik HKHN; lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif

hastalıklar, miyelodisplastik sendrom (MDS), kemik iliği yetersizliği sendromları, doğumsal bağışıklık sistemi yetersizlikleri, doğumsal enzim eksiklikleri ve hemoglobinopatiler gibi bir çok hastalıkta tam tedavi sağlamakta ya da sonuçlarını iyileştirmekte kullanılmaktadır (1,10).

Hematopoetik kök hücre nakli, nükleer kaza ya da atom bombası nedeniyle yüksek doz radyoaktif ışına maruziyet sonrası, hayatta kalan insanları korumak amacıyla kullanılan bir yöntem olarak araştırılmaya başlanmıştır. Aynı dönemde tüm vücut ışınlamasının (TVI) diğer organlarda kalıcı hasra yol açmadan lösemik hematopoetik sistemi yok edebileceği anlaşılmış, ve hazırlayıcı rejim olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk kök hücre nakli Thomas ve ark. (11) tarafından 1957'de yapılmıştır. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) tanımlanması, doku grubu uygun verici seçimi yapılabilmesini sağlamıştır ve kök hücre nakli başarısına önemli bir katkısı olmuştur. Tarihte yayınlanan ilk başarılı HKHN, 1968 yılında Wiskott-Aldrich ve ağır kombine immun yetersizlik (SCID) tanılı çocuklara; çocuklarda ilk başarılı akraba dışı vericiden HKHN ise 1973 yılında SCID tanılı 5 yaşında bir hastaya yapılmıştır (12–14).

### **2.1.3. İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) Değerlendirmesi**

Bağışıklık sisteminin kendinden olmayanı tanımasını sağlayan büyük doku uyumu antijenleri (Major Histocompatibility Complex-MHC) 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Bu genler insanlarda ilk defa lökositlerde gösterilmiş olduğu için insan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigen-HLA) olarak isimlendirilmiştir. HLA antijenleri vücuttaki tüm hücrelerde bulunur, farklı antijenik peptidlerin sunumunu sağlayarak ve T hücrelerindeki antijen tanıma mekanizmalarını etkileyerek immün yanıtı kontrol etmektedir.

Doku uyumu antijenleri, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre üç alt bölgeye ayrılmaktadır. Klasik transplantasyon antijenleri olarak bilinen HLA-A,-B,-C antijenlerini kodlayan gen lokusları Sınıf I bölgesinde, HLA -DRA, -DRB, -DQA, -DQB, -DPA, -DPB, gibi antijenleri kodlayan gen lokusları Sınıf II bölgesinde yer alır. Sınıf III genleri ise HLA DRB ile HLA B bölgeleri arasında bulunmaktadır. HLA tiplendirilmesi ile bu alellerin ve kodladıkları antijenlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır (15).

HKHN için verici seçimi yalnızca HLA antijen uyumu özdeş ya da özdeşe yakın olmasına göre yapılmaktadır. HLA uyumsuzluğu; graft kaybı, gecikmiş bağışıklık

yeniden yapılanması (immün rekonstitüsyon), grafit versus host hastalığı (GVHH) ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. HLA uyumu HLA-A, -B, -C, DRB1, -DQB1, -DPB1 lokusları incelenerek araştırılmaktadır. Her birey HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP lokuslarını kodlamak için 10-12 gen taşımaktadır ve bu genlerin çoğu her lokus için yüksek polimorfik özelliktedir. HLA alellerinin farklılıkları ve T hücrelerinde gerçekleşen yeniden gen düzenlemeleriyle bireye özgü eşsiz bir immün yanıt sağlanmaktadır (16).

#### 2.1.4. Donör Seçimi

Uluslararası BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) çalışma grubu sınıflamasına göre alıcı ile ilişkisine bakılmaksızın; HLA uyumu açısından tam uyumlu (10/10) ya da 1 allel ya da antijen uyumsuz ise (9/10) uyumlu verici (matched donör-MD), 2 ya da daha fazla allel ya da antijen uyumsuzları ve haploidentik uyum ise uyumsuz verici (mismatched donör-MMD) olarak tanımlanmaktadır. Tam uyumlu ya da uyumsuz vericiler akraba ya da akraba dışı olabilmektedir. Haploidentik donör, alıcının anne ya da babasının olduğu en az %50 uyumun gözlemlendiği kök hücre vericisidir. Verici seçimi yapılırken; vericinin vücut ağırlığı, alıcı kilosuna göre  $3 \times 10^8$ /kg çekirdekli hücre ya da  $3 \times 10^6$ /kg CD34 hücre toplamaya uygun olmalıdır (17).

Birden fazla donör seçeneği olması durumunda, Avrupa Kan ve Kemik iliği Nakil Derneği (European Society of Blood and Marrow Transplantation-EBMT) Pediatrik Hastalıklar Çalışma Grubu verici seçiminde sırayla aşağıdaki kriterlerin göz önünde bulundurulmasını önermektedir (17):

1. 10/10 HLA uyumu, 9/10 ya da daha kötü uyumdan daha iyidir.
2. CMV serolojisi pozitif olan alıcı durumunda CMV pozitif verici tercih edilmelidir.
3. Kök hücre kaynağı olarak ilk tercih kemik iliği olmalıdır.
4. Verici yaşı açısından, genç vericiler tercih edilmelidir.
5. Verici cinsiyeti açısından, erkek vericiler tercih edilmelidir (özellikle erkek alıcı için).
6. ABO kan grubu açısından majör uyumsuzluk olmamalıdır.
7. Donör merkezinin uzaklığı açısından yakın merkez tercih edilmelidir.
8. ABO kan grubu uyumu açısından minör uyumsuzluk olmamalıdır.

### **2.1.5. Hematopoetik Kök Hücre Kaynakları**

Allojenik kök hücre naklinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, kordon kanı ya da granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılarak mobilize edilmiş periferik kan kullanılabilir. Her zaman akrabalar arasında HLA grubu uygun verici olmayabilir; bu durumda uluslar arası kök hücre bankalarından, kordon kanı ya da akraba dışı vericiden vericinin tercihinine göre kemik iliği ya da periferik kan kök hücre temin edilebilmektedir (18–20).

#### **2.1.5.1. Kemik İliği**

Kemik iliği, HKHN için ilk tercih edilen kök hücre kaynağıdır. Prospektif randomize kontrollü çalışmalar da dahil bir çok çalışmada, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanımı periferik kana göre, hastalıktan bağımsız ve tüm sağ kalımlar açısından değerlendirildiğinde, daha yavaş engraftman sağladığı bununla birlikte daha az oranda ve ciddiyette akut ve kronik GVHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kemik iliği vericiden, arka üst iliyak kanattan, genel anestezi altında toplanır. Kemik iliği toplama torbası ACD (Adenin-sitrat-dekstroz) antikoagulan solusyonu içermeli ve toplama şırıngaları heparin ile yıkanmalıdır (5.000U/mL). Toplanan kemik iliği miktarı, içerdiği çekirdekli hücre sayısına göre belirlenmektedir. Başarılı bir nakil için toplam çekirdekli hücre sayısının alıcının vücut ağırlığına göre  $2-4 \times 10^8/\text{kg}$  olması önerilmektedir. Toplanan kemik iliği miktarı vericinin kilosuna göre 20ml/kg'yi aşmamalıdır (18).

#### **2.1.5.2. Periferik Kan Kök Hücre**

G-CSF kullanılarak kemik iliğinden periferik kana mobilize edilmiş HKH'lerin, damar yolundan lökoferez ile toplanması ile elde edilir. Toplanan hücreler ilk 72 saat içinde kullanılmayacaksa, alıcıya verilene kadar dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılarak dondurularak saklanmaktadır. Kök hücrenin kemik iliğinden periferik kana mobilize edilmesi için vericiye toplama işleminden önce G-CSF sitokinleri olan filgrastim ve lenograstim uygulanmaktadır. Filgrastim  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  cilt altına, 5-7 gün süre ile ya da Lenograstim  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  cilt altına 4-6 gün süre ile kullanıldığında birbirine eşit etkinliği olduğu gösterilmiştir. Filgrastim ya da Lenograstimden bağımsız olarak G-CSF 'in 5. günde toplama işlemi yapılmaktadır. Graft kalitesi değerlendirilmesinde en önemli parameter CD34+ hücrelerin sayısıdır.

Hedef kök hücre miktarı primer hastalığa göre değişmekle birlikte  $2 \times 10^6$  hücre/kg'nin altında olmamalıdır. (19)

Periferik kan kök hücre toplanırken genel anestezi riskinin olmaması, toplayacak personel ve ameliyathane ihtiyacı olmaması, ve özellikle beklenen nötrofil ve trombosit engrafman sürelerinin daha kısa olması nedeniyle enfeksiyon, hastane kalım süresi ve transfüzyon ihtiyacının az olması üstünlükleridir. Bununla birlikte; toplama işlemi için uygun damar yolu sağlama ile ilgili sorunlar, G-CSF kullanımının dalak rüptürü gibi kısa ve uzun dönem yan etkileri, ve artmış GVHH riski göz ardı edilmemesi gereken durumlardır (14).

### 2.1.5.3. Kordon kanı

Kordon kanı, ilk olarak 1988 yılında HKH kaynağı olarak kullanılmıştır. Dünya genelinde kamuya bağlı 130'dan fazla kordon kanı bankası bulunmaktadır. Kolay erişilebilir olması, enfeksiyon bulaş ve GVHH riskinin az olması üstünlükleridir. Verici hazırlığı yapılmasına gerek olmadığı için hemen kullanılabilen ve nadir doku grubundaki alıcılar için malign hastalığı olanlarda 4/8, non-malign hastalıklarda 5/8-6/8 HLA uyumuyla kullanılabilir (14,20,21).

### 2.1.6. Hazırlayıcı Rejimler

Hazırlayıcı rejim, HKHN'nin en önemli kısımlarından birini oluşturmaktadır. Hazırlayıcı rejim planlanırken "Toksositeye yol açmadan hastalık nasıl yok edilir?" sorusuna cevap aranır. İsminden de anlaşılacağı gibi alıcıyı HKHN'ye hazırlar. Önceden;

1. Hastalığın yok edilmesi
2. Bağışıklığın baskılanması
3. Alıcının kemik iliğinde yer açılması

olmak üzere 3 hedefi olduğu düşünülmekteydi; fakat hayvan modellerinde hazırlık rejimi yapılmadan, yüksek ve tekrarlayan dozlarda HKH uygulamalarıyla engrafmanın gerçekleştirildiği gösterildi. Bu bakış açısıyla, hazırlayıcı rejim 2 bileşenden oluşmaktadır;

1. Alıcının kök hücrelerinin hedeflendiği miyeloablasyon
2. Alıcının lenfoid sisteminin hedeflendiği immunsupresyon

Hazırlık rejiminde kullanılan melfelan (MEL), busulfan (Bu) gibi bazı ajanlar daha miyeloablasyon, fludarabin (Fu), siklofosfamid (Cy) gibi bazı ajanlar daha immunsupresyon sağlarlar.

Hazırlık rejimi; HKH vericisinin tipine göre, hastalık tanısı, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar, organ toksisite riski değerlendirilerek düzenlenmektedir.

Hazırlayıcı rejimler önceden myeloablatif rejimlerdi, son 20 yıldır nakil ilişkili mortaliteyi ve organ hasarını azaltmak için; non-miyeloablatif rejimler, yoğunluğu azaltılmış rejimler (RIC) ve toksisitesi azaltılmış rejimler (RTC) geliştirilmiştir. Bu rejimler, göreceli olarak, toksik değil ve daha iyi tolere edilebilir rejimlerdir. Maliniteyi tamamen eradike etmese de “graft versus lösemi” (GVL) etkisiyle, hastalığın primer tedavisi hedeflenmektedir.(22).

Myeloablatif hazırlık rejimleri; kemoterapi ile birlikte tüm vücut ışınlaması içerebilmekte (TVI bazlı), ya da yalnızca kemoterapi (Busulfan bazlı) içerebilmektedir. Hazırlık rejimi olarak TVI, kemoterapiye eş değer bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte TVI uygulanan rejimler; büyüme geriliği, pubertal yetmezlik ya da gecikme gibi özellikle çocukluk dönemi için daha da önem arz eden geç komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda TVI temelli rejimlerden kaçınılmalıdır (14).

Anti-Timosit globülin (ATG), 30-90mg/kg dozunda, alıcıda T hücre deplesyonu yaparak GVHH hastalığını önlemek ve engrafmanı artırmak amacıyla kullanılmaktadır. T hücrelerin yanı sıra B hücreleri, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler de ATG'nin hedefi olmaktadır (23).

### **2.1.7. Engrafman**

Allojenik HKHN sonrasında; hazırlık rejimini takiben oluşan aplazi sonrası, verici lenfo-hematopoetik hücrelerin, alıcı kemik iliğine yerleşmesi ve yeni kan hücrelerinin oluşması engrafman (yamalanma) olarak tanımlanmaktadır.

### **2.1.8. Kimerizm**

Kimerizm genetik olarak farklı olan iki hücre serisinin aynı organizmada bulunması durumudur. Kimerizm sözcüğü Yunan mitolojisinde yer alan aslan başlı, keçi gövdeli, şeytan kuyruklu “Chi-mera” isimli bir yaratıktan köken almıştır. Tıp

literatüründe Kimera ilk kez 1951'de Anderson ve ark. tarafından 2 farklı zigot serisinden köken alan bir organizmayı tanımlamak için kullanılmıştır (24).

Kök hücre nakli sonrası hematopoez gentotipinin araştırılması kimerizm analizi olarak tanımlanmaktadır. Allojenik HKHN sonrası, alıcının hematopoetik dokularında donör kaynaklı hücrelerin  $>95\%$  bulunması tam kimerizm,  $5-95\%$  arasında bulunması ise karma kimerizm,  $<5\%$  olması graft kaybı olarak tanımlanmaktadır. Nakil sonrası gelişen kimerizm dinamik bir olaydır. Tam kimerik bir olgu, karma kimerik hale gelebilmekte veya bunun tersi de olabilmektedir (25,26).

### **2.1.9. Allojenik HKHN sonrası immün yapılanmayı etkileyen faktörler**

Allojenik HKHN sonrası immün yapılanmayı etkileyen faktörler alıcı ilişkili faktörler, genetik faktörler, kullanılan hematopoetik kök hücre kaynağı ve nakil sonrası olaylar olmak üzere 4 başlık altında incelenmektedir (22). Alıcı ilişkili faktörler arasında; alıcının yaşı, cinsiyeti, uygulanan hazırlık rejiminin yoğunluğu, ya da olmaması, T hücreleri azaltan (deplezyon) ATG vb. ajanların kullanımı, ve nakil öncesi var olan birincil hastalık ile ilişkili durumlar ya da eşlik eden diğer patolojik durumlar sayılabilmektedir. Genetik farklılıklar arasında; alıcı ile verici arasındaki genetik farklılıkların derecesi; HLA, minör uyumluluk antijenleri ve mikroorganizmalara cevapla ilişkili genler yer almaktadır. Kordon kanı, kemik iliği ya da periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılması, haploidentik HKHN, T hücre deplezyonu yapılması, iki ya da daha fazla kordon kanı uygulanması gibi nakil ilişkili durumlar kullanılan kök hücre kaynaklı faktörler arasındadır. Akut ya da kronik GVHH, hastalığın nakil sonrasında tekrarlaması, enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar (CMV, EBV vb) ve kullanılan CD20 spesifik monoklonal antikor gibi biyoterapilerin etkisi nakil sonrası immün yapılanmayı etkileyen faktörler arasında değerlendirilmektedir.

Verici T hücrelerinin, alıcı antijenlerini yabancı olarak tanınması sonucu graft versus host hastalığı GVHH oluşmaktadır. İlk tanımlama yapılırken; akut ve kronik ayrımı bulguların başlangıç zamanına göre yapılmaktaydı. Nakil sonrası +100.günden önce gelişenler akut (aGVHH), sonra gelişenler kronik (kGVHH) olarak tanımlanmaktaydı (14); güncel bilgiler ışığında terminoloji aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (27).

Akut GVHH için;

- Klasik aGVHH; <100 gün başlayan ve yalnızca aGVHH semptomları ile seyreder.
- Persistan, rekürren ya da geç başlangıçlı aGVHH; >100 gün başlayan ve yalnızca aGVHH semptomları ile seyreder.

Kronik GVHH için;

- Klasik kGVHH; nakil sonrası herhangi bir zamanda başlayabilir ve yalnızca kGVHH semptomları ile seyreder.
- Örtüşen kGVHH (overlap syndrome); nakil sonrası herhangi bir zamanda başlayabilir, ve akut ve kronik GVHH bulguları ile seyreder.

Graft versus host hastalığı için en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğudur, ve uyumsuzluk arttıkça GVHH riski de artmaktadır. Periferik kan kök hücre kaynağı olarak kullanıldığında GVHH riski daha yüksek, kordon kanı kullanıldığında risk daha düşük olarak bildirilmiştir. Alıcının erkek, vericinin multipar kadın olması gibi cinsiyet uygunsuzluğu da risk oluşturmaktadır (14,17).

Akut GVHH'de klinik; hazırlayıcı rejimin sebep olduğu doku hasarı, verici T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması sonucu doku hasarı oluşturmasıyla gerçekleşir. Eritematöz deri reaksiyonu (bül, soyulmalar), kolestatik karaciğer hastalığı (bilirubin, kolestatik enzimlerin ve transaminazların yükselmesi) ve gastrointestinal sistem (GİS) bozukluğu (iştahsızlık, bulantı, ishal, karın ağrısı, ileus) bulgularından bir veya daha fazlası ile kendini göstermektedir. Hastalığın görüldüğü sistem ve şiddetine göre evreleme ve uygun tedaviler yapılmalıdır. Evreleme Glucksberg ve ark. tarafından; organ tutulumlarının 0'dan 4'e kadar derecelendirilmesi ve bu derecelendirmelerin birlikte değerlendirilmesi ile oluşturulmuştur (Tablo 2-1 ve Tablo 2-2). Sonrasında başka evreleme sistemleri önerilmişse de, günümüzde halen yaygın olarak kullanılan Glucksberg evreleme ölçütleridir.

Akut GVHH kötü seyirli bir komplikasyon olduğu için, koruyucu yaklaşımlar tedaviden daha büyük önem arz etmektedir. Koruyucu olarak siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat, metil prednisolson, sirolimus kullanılabilir. GVHH profilaksisine alternatif bir yaklaşım da verici T lenfositlerinin ortadan kaldırılması esasına dayanan, T hücre depleksiyonu işleminin ex

vivo olarak infüzyondan önce ya da in-vivo olarak infüzyon önce ya da sonrasında poliklonal (ATG) ya da monoklonal antikorlar kullanılarak yapılmasıdır. Benzer etki CD34 kök hücre seçimi yapılarak da elde edilebilmektedir. Ancak bu yöntemlerle enfeksiyon ve hastalık relapsı riski artmaktadır bu nedenle GVHH riski yüksek olan hastalarda tercih edilmektedir (27).

Tablo 2-1: Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (27)

Evre	Cilt (makülopapüler döküntü)	Karaciğer (serum bilirubini)	GIS (ishal miktarı)
+	Vücut yüzeyinin < %25'i	34-50 µmol/L	500-1000ml
++	Vücut yüzeyinin %25-50'si	51-102 µmol/L	1000-1500ml
+++	Yaygın eritrodermi	103-255 µmol/L	>1500ml
++++	Yaygın eritrodermi, büller ve soyulma	>455 µmol/L	Şiddetli karın ağrısı (ileusla birlikte ya da değil)

Tablo 2-2: Akut Graft Versus Host Hastalığı Genel Evreleme (Grade) (27)

Sınıf	Tutulan organlar ve evreleri
<b>I</b>	Cilt + , ++
<b>II</b>	Cilt + - +++ GIS ve/veya Karaciğer + Hafif azalmış klinik performans
<b>III</b>	Cilt ++, +++ GIS ve/veya Karaciğer ++, +++ Belirgin azalmış klinik performans
<b>IV</b>	Cilt ++ - ++++ GIS ve/veya Karaciğer ++ - +++ Aşırı azalmış klinik performans

Kronik GVHH, allojenik HKHN'ni takiben geç dönem relaps haricinde mortalitenin en önemli nedenidir. Patofizyolojisinde; hem otoreaktif (alıcı kaynaklı), hem de verici kaynaklı allo-reaktif T ve B lenfositleri rol oynamaktadır (28). Klinik semptomlar genellikle otoimmün hastalıkları andırır ve bir çoğunun temel özelliği yaygın kollajen depolanmasıdır (14). Belirtiler her organda görülebilmekle birlikte en sık; deri, göz, ağız mukozası, karaciğer, gastrointestinal sistem, genital bölge, akciğer, eklem, kas ve fasya tutulumu ile karşılaşılmaktadır. Tutulan tüm organlar için 1'den 3'e

kadar skorlama yapılır ve genel evreleme, tutulan organ sayısı ve şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli kGVHH olarak yapılır (Tablo 2-3). Bu evrelemelere göre tedavi planı düzenlenir. Mortalitenin sebebi genellikle kGVHH'ye bağlı bağışıklık yetmezliği ve hastalığa yönelik kullanılan bağışıklık baskılayan tedavilerdir. Yalnız başına ya da kalsinörün inhibitörleri ile birlikte steroid kullanımı kGVHH için birincil immünsupresif tedaviyi oluşturmaktadır. Birincil tedaviye yanıt alınmaması durumunda, hastaların özelliklerine göre seçilen ekstrakorporeal fotoferes ile yapılan T hücre depleasyonu, ruxolinitib, imatinib vb. tedavi seçeneklerinin yer aldığı ikincil tedaviler kullanılmaktadır (29).

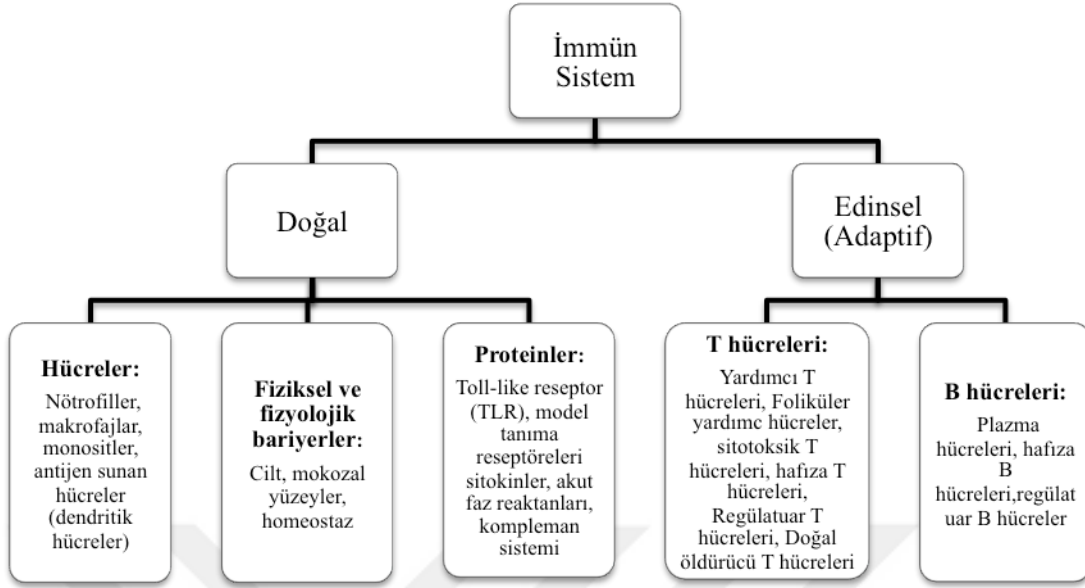
Tablo 2-3: Kronik Graft Versus Host Hastalığı Genel Şiddet Değerlendirmesi (29)

Genel Değerlendirmede Şiddet	Hafif	Orta	Şiddetli
Tutulan organ sayısı	1-2	≥3	≥3
Tutulan organların şiddeti	Hafif (Akciğer dışında)	Hafif - Orta (Sadece akciğer için hafif)	Şiddetli (Sadece akciğer için orta ya da şiddetli)

### 2.1.10. Allojenik HKHN sonrası immün yapılanma

Bağışıklık sistemi doğal ve edinsel (adaptif) olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 2-1). “Doğal bağışıklık” patojenlere karşı özgül olmayan ancak hızlı ilk savunma sistemini oluşturur. Yapı taşları bariyer oluşturan epitel tabakası, fagositik hücreler, doğal NK hücreleri, kompleman sistemi, sitokinlerdir. Bu özgül olmayan ilk savunma yanıtını “Edinsel (Adaptif) bağışıklık” yanıtı izler. Edinsel bağışıklık yanıtı milyarlarca antijeni tanıyabilen özgül bir savunma şeklidir, yapı taşları ise T ve B hücreleridir. Antijen sunan hücreler doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklık sistemi arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır. (30).

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası uzun dönem sağ kalım ve hayati tehdit oluşturan yan etkiler immün yapılanma süreci ile yakından ilişkilidir. Bu durumu hazırlayıcı rejim, kullanılan hücre miktarı, graft kompozisyonu ve immün baskılayıcı ilaçlar etkilemektedir.



Şekil 2-1: Bağışıklık sistemi sınıflandırması (30)

Allojenik HKHN kemik iliğinden, kordon kanından ya da periferik kan kök hücreden yapılabilmektedir. Kök hücre kaynağına göre ve nakil süreci tedavilerine (ATG) göre, doğal bağışıklık hücrelerinin iyileşmesi bir kaç haftadan, bir kaç aya sürebilmekte, immün yapılanmasının tamamlanması aylardan yıllara kadar gecikebilmektedir. İmmün yapılanma değerlendirilirken bağışıklık hücrelerinin sayıları ve fonksiyonları birlikte değerlendirilmelidir. Allojenik HKHN sonrası; erken dönemde karşılaşılan enfeksiyonlar nötrofil ve mononükleer hücre engraftmanındaki gecikmelere bağlı, ilerleyen dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar T ve B hücre yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir.

Hazırlık rejiminde engraftmanı artırmak ve GVHH önlemek amacıyla ATG gibi T depleksiyonu yapan ajanların kullanılmaya başlanması ile graft reddi azalmış ancak immün yapılanmayı etkilemiştir bu durum ise enfeksiyon ve hastalık nüksünü artırmıştır. Hazırlık rejimine göre değişmeksizin, HKHN sonrası lenfosit yapılanması verici lenfosit ve lenfosit öncüleri aracılığı ile gerçekleşmektedir, bu durum verici lenfosit infüzyonu (DLI) ile desteklenebilmektedir (23).

### **2.1.10.1. Doğal İmmün Sistemin Yeniden Yapılanması**

Nötrofiller HKHN sonrası ilk iyileşen hücrelerdir, engrafmanın gerçekleştiğinin ilk göstergesi olarak kullanılır. Çocuklarda tüm kök hücre kaynakları esas alınır, allojenik HKHN'den ortalama 20 gün sonra ( ardışık 3 gün >500 hücre/ $\mu$ L olması) yükselmektedir. Nötrofil fonksiyonlarının (kemotaksis, fagositoz, superoksid üretimi vb.) normale dönmesi 2 ay sonrasına kadar gecikebilir, bu süre GVHH tedavisinde kullanılan steroidler nedeniyle uzayabilmektedir.

Allo-HKHN sonrası sayısı ilk normal değerlerine yükselen lenfosit alt grubu doğal öldürücü (NK) hücrelerdir, bu süre kök hücre kaynağından bağımsız 1 ile 4 ayda gerçekleşmektedir. NK hücreleri, tümör hücresine ya da virüsle enfekte olmuş hücreye, spesifik bir antijeni tanıma kompleksine bağlı ya da bağlı olmadan etki eden hücrelerdir, hem doğal hem de edinsel immün yanıtta rol almaktadır. Nakil sonrası ilk haftalarda düşük NK hücre sayısı azalmış sağ kalım ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. NK hücreleri bağışıklık yanıtının erken döneminde tümoral dönüşüme uğramış lenfositlere ve enfeksiyonlara karşı etki gösterirler; “graft versus lösemi” etkisinde sorumlu tutulan hücrelerdir. (23,31).

### **2.1.10.2. Edinsel İmmün Sistemin Yeniden Yapılanması**

#### **2.1.10.1.1. T Hücre Yeniden Yapılanması**

T hücre yeniden yapılanması timüs kaynaklı ve periferik yayılıma bağlı olmaktadır. Timüs dokusu hazırlık rejimleri nedeniyle zarar görür bu nedenle nakil sonrası yaklaşık ilk 6 ay içindeki T hücreler periferik yayılıma bağlıdır. Nakil öncesinde, T hücreleri kök hücreden ex vivo deplesyon teknikleriyle uzaklaştırılırsa; GVHH tedavisi sırasında bağışıklık baskılayıcı tedaviler kullanılırsa (özellikle steroid); ya da hazırlık rejiminde ATG benzeri T hücre deplesyonu yapan ajanlar kullanılırsa, periferik yayılıma bağlı T hücreler de azalmaktadır (23,32).

T hücreleri yardımcı T hücreleri (CD4+) ve sitotoksik T hücreleri (CD8+) olarak farklılaşırlar. Yardımcı T hücreleri aktif olduktan sonra, bağışıklık sisteminin diğer tüm hücrelerini aktive eden ve düzenleyen sitokinlerin salınımı yaparlar. Bu sitokinler hedef hücre üzerine direk olarak ya da etkilediği diğer T ve B lenfositler ve salgılanan immunglobulinler ile etki edebilir. CD4 (+) hücrelerin hızlı ve kararlı yükselmesi, kök hücre kaynağından bağımsız olarak yüksek sağ kalım göstergesi olup; nakilden sonraki 90 gün içinde tepe yaptıktan sonra gerilemesi, muhtemel GVHH ya da viral enfeksiyon

göstergesidir. Sitotoksik T lenfositleri (CD8+); virüsle enfekte olmuş hücreler ya da tümör hücreleriyle aktive olan, antijen spesifik bağışıklık hücreleridir. Sitotoksik yapıları nedeniyle, graft reddi ve GVHH'de de rol oynarlar. Sitotoksik T hücreleri, yardımcı T hücreleri gibi patojen yok edildikten sonra kaybolduğu halde, bir kısmı kalarak yerini hafıza T hücrelerine bırakırlar. Hafıza T hücrelerinin yeniden yapılanması, antijen sunan hücrelerin aktifleştirmesi sonucu T hücrelerin farklılaşmasına bağlıdır. Varlığını yıllarca koruyarak, önceden karşılaşmış antijenlere karşı uzun dönem koruma sağlarlar.

Çalışmalarda; ATG kullanılmadan yapılan hazırlık rejimlerinde, kemik iliği ve kordon kanı kaynakları kullanıldığında T hücre yeniden yapılanması 7 ile 12 ay arasında olduğu, periferik kan kaynaklı kök hücrede ise 6 ile 24 arasında olduğu gösterilmiştir. Periferik kan kök hücresi ile karşılaştırıldığında, T hücre iyileşmesi kordon kanı kullanımında daha hızlı olmaktadır. ATG kullanılan hazırlık rejimlerinde, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanıldığında, kemik iliği kullanımına kıyasla, T hücre yeniden yapılanması ciddi olarak geciktiği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında; ATG'nin, özellikle kordon kanında daha fazla bulunan naif T hücreleri üzerine yıkıcı etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır(23) .

HKHN sonrası, kullanılan tüm kök hücre kaynakları için, CD8(+) T hücrelerin yapılanması, CD4(+) yardımcı T hücrelerine göre daha hızlı olmaktadır (sırasıyla, 2-8 ay ve 4-12 ay). Bu durum, olgun hücrelerin greftten hemostatik periferik yayılımının hızlı CD8(+) T hücresi tarafından belirlendiğini düşündürmektedir. Naif T hücreleri (8-9 ay), hafıza hücrelerine (24 ay) göre daha hızlı geri kazanılmaktadır. ATG ile yapılan hazırlık rejimleri naif T hücrelerini etkilerken hafıza hücrelerini etkilememektedir (23) .

#### **2.1.10.1.2. B hücre Yeniden Yapılanması**

B hücre yapılanması edinsel immün yanıtta hayati öneme sahiptir, yapılanmada gecikme olma durumunda enfeksiyon hastalıkları ciddi oranda artmaktadır. B hücrelerinin olgunlaşması, hücrelerin antijenle teması ve immünglobulin (IgM, IgD) salgılamaları ile başlar.

B hücre yeniden yapılanması da HKH kaynağından ve ATG kullanımından etkilenmektedir. ATG kullanılmayan hazırlık rejimlerinde, HKH kaynağı olarak kordon kanı (2-3 ay) kullanıldığında, kemik iliği (>6ay) ve periferik kana (4 ile 12 ay) göre daha erken B hücre yeniden yapılanması görülmektedir. Hafıza B hücrelerinin yeniden

yapılanması HKHN sonrası 2. yıla kadar tamamlanmamaktadır. B hücre sayısındaki düşüklük, yüksek enfeksiyon oranı ve kGVHH ile ilişkili bulunmuştur (23) .

Hafıza B hücreleri gelecekte karşılaşılan patojenlere karşı hızlı tanıma ve antikor üretme olanağı sağlar ve bu şekilde hastalıkları önler. Hayati önem taşıyan bu savunma yanıtı aşılarda hedefini oluşturmaktadır. Aşıların temel ilkesi adaptif bağışıklık yanıtını uyararak etkili, uzun süreli bağışıklık oluşturmaktır (30). Bu nedenle enfeksiyonları azaltmak için kullanılan aşılarda, HKHN alıcılarının nakil sonrası erken dönemde, immun yapılanma oluşmadan uygulanırsa, antikor cevabı yetersiz olmaktadır. Diğer yandan hastalar aşılanmazsa nakil öncesinde kazandıkları antikorlar yıllar içinde kaybolmaktadır (33) . Koruyucu antikor titrelerine ulaşabilmek için, HKHN alıcılarına ek doz aşı uygulaması da önerilebilmektedir (34).

## **2.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Aşı Uygulamaları**

Genel sağlık prensibi olarak, tüm toplumun uygun şekilde aşılanması gerekmektedir. HKHN alıcıları da toplumun bir parçası olarak aşılanmalıdır. HKHN alıcıları gibi sayısı artmakta olan belli bir grup hasta doğru şekilde aşılanmazsa, toplumsal korunma oranlarında azalma olur, bu durum da toplum sağlığı açısından risk oluşturabilir.

Aşılanma ile morbidite ve mortalite oranları yüksek hastalıklara karşı koruma sağlanabilmektedir. Bu hastalıklar pnömokok, influenza, Hepatit B enfeksiyonu gibi HKHN alıcılarında sık görülen hastalıklar ya da daha nadir görülmekle birlikte, yüksek mortalite ile seyreden, tam tedavi edilemeyebilen ve aşı dışında farklı bir yolla önlenemeyen tetanos, difteri, kızamık, çocuk felci gibi hastalıklardır (35).

### **2.2.1. HKHN Sonrası Aşı Uygulamalarında Genel Prensipler**

Aşılanma, HKHN programının bir parçası olarak uygulanmalıdır. Aşılanma programı sadece hastayı değil, birlikte yaşadığı aile fertlerini ve sağlık çalışanlarını da kapsamalıdır. Bağışıklama programının uygulanması merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir (36). HKHN öncesinde aşılanma solid organ transplantasyonundan farklı olarak nakil sonrası bağışıklık açısından yeterli değildir. HKHN sonrası hastalar HKHN öncesi durum göz önüne alınmaksızın “aşısız” olarak kabul edilmelidirler (6).

HKHN donörleri, yaşa, önceki aşılanma ve temas öyküsüne ve aşı takvimine uygun şekilde aşılanmalıdırlar. Kılavuzlar donör aşılanmasını, alıcının yararı için değil,

donörün yararı açısından önermektedir. Bununla birlikte tetanos, difteri, konjuge pnömokok ve konjuge Hemofilus influenza Tip B aşılarının, donöre kök hücre toplanmadan önce 1 doz yapılmasının, alıcının nakil sonrası erken aşı bağıışıklık yanıtını artırdığı gösterilmiştir (35). Donörlere kök hücre toplanmasından önceki 4 hafta içinde, KKK (kızamık, kızamıkçık, kabakulak), su çiçeği, zona aşıları uygulanmamalıdır (5).

HKHN öncesi, bağıışıklık yetmezliğı olmayan nakil adayı yaşa, önceki aşılanma ve temas öyküsüne ve aşı takvimine uygun şekilde aşılanmalı; aşılar, hazırlık rejimi canlı aşılarından 4 hafta, cansız aşılarından 2 hafta sonra başlanabilecek şekilde uygulanmalıdır. Su çiçeğine bağıışık olmayan yaşı 12 ay ve üzerindeki bağıışıklık yetmezliğı olmayan nakil adaylarına, nakil ile arasında  $\geq 4$  hafta süre olacak şekilde su çiçeği aşısı (yeterli süre varsa 2 doz olacak şekilde) uygulanması önerilmektedir (6).

Bir çok aşı kas içine uygulanmaktadır. Bu durum ciddi trombositopenik (trombosit sayısı  $< 50 \times 10^9/L$ ) hastalarda sorun yaratabilmektedir. Klinik deneyimler kas içi enjeksiyonun trombosit sayısının  $\geq 30-50 \times 10^9/L$  olduğu hastalarda  $\leq 23$  gauge iğne ile ve enjeksiyon bölgesine 2 dakika süre ile sabit basınç uygulandığında güvenli olduğunu göstermektedir (6). İnaktif çocuk felci aşısı, polisakkarid pnömokok aşısı ve inaktif influenza aşısı cilt altına uygulanabilmektedir (37). HKHN alıcılarında da sağlıklı çocuklarda olduğu gibi, her aşı için önerildiğı yoldan uygulanmalıdır (6).

Genel kural olarak inaktif, alt ünite (subunit), protein ya da polisakkarid aşılar güvenle uygulanabilir ancak KKK ve su çiçeği aşıları dışında canlı aşılar kontrendikedir. Aşıların dozları bir kaç istisna dışında sağlıklı çocuk aşılamalarıyla benzer şekildedir (6,35,38).

### 2.2.2. Aşı immünolojisi ve HKHN Sonrası Aşı Yanıtını Etkileyen Durumlar

Aşı antijenlerine karşı T hücre bağıımlı ve T hücreden bağıımsız olmak üzere 2 tip immün yanıt olmaktadır. Protein yapılı aşı antijenleri (canlı atenü virüs aşısı ya da Hepatit A aşısı gibi) hem B hem de T hücreleri aktive eder ve T hücre bağıımlı yanıt oluşturur (30). Polisakkarid yapılı antijen içeren aşı (23 valanlı pnömokok aşısı gibi) uygulandıktan sonra, T hücreden bağıımsız olarak antijen dalak ya da lenf nodunda B hücrelerini bulup plazma hücrelerine dönüşümünü tetikler, bu sayede daha düşük afinitede antikor yapımı gerçekleşmiş olur. Bu süreç yaklaşık olarak 1 hafta sürer ve bellek hücrelerinin gelişimi gerçekleşmez (30).

Canlı aşular, ölü aşular, proteinler ve konjuge polisakkarid aşular T hücre bağımlı yanıt oluşturmaktadır. Aşı ilk uygulandığında aşı antijeni ile etkileşime geçen hücreler dendritik hücrelerdir. Antijenle karşılaşan dendritik hücreler hücre yüzeyinde bir kaç farklı reseptör oluşturur, bu sayede lenf nodunun terminal merkezine gidip foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri ve B hücreleri aktive eder. Lenf nodundaki B hücreleri naive B hücreleri değildir, antijenle dolaşımında çoktan karşılaşmış olan B hücrelerdir ve antijenle karşılaştıktan sonra lenf noduna göç edip, Tfh'den daha fazla uyarı almak için hazır olurlar. Tfh hücreleri B hücrelerinin hızlı çoğalmasına sebep olur. Aşıdan yaklaşık 2 hafta sonra B hücreleri antikor üretir, bu B hücrelerinin büyük kısmı T hücrelerden aldığı sinyallerle, antijene özgül immünglobulin G antikorunu üreten plazma hücrelerine ve aynı antijenle karşılaşıncaya kadar sessiz uykuda kalacak olan bellek B hücrelerine dönüşür. Antijenle karşılaşma ve dendritik, B ve Tfh hücrelerinin lenf nodundaki etkileşimleri birincil immün yanıtta kritik rol oynayan germinal merkez tepkimesini oluşturur. Birincil immün yanıtın geri bildirim mekanizmaları ile kendiliğinden sonlanması yaklaşık 3-6 hafta sürmektedir. Bu nedenle, birincil aşı serisindeki dozlar germinal merkezdeki birincil yanıt dalgalarına müdahale etmemek için minimum 4 genellikle 8 hafta süre ile düzenlenmektedir (30).

Birincil immün yanıt sonrasında oluşan plazma hücreleri kemik iliğine göç eder. Bellek B hücreleri antikor üretmez, onun yerine dalak ya da lenf nodlarında bir yer bularak antijenle karşılaşmayı bekler. Karşılaştıktan sonra hızla plazma hücrelerine dönüşerek, özgül antikor cevabı oluşturur. Bellek hücrelerinin antijene özgülüğünün gelişmesi, afinite olgunlaşması olarak tanımlanmakta ve yaklaşık 4-6 ay sürmektedir (30).

B hücre hafızası, protein antijen seviyelerine karşı oluşan antikor seviyeleri zamanla azaldığı için önem arz etmektedir. Canlı virüs aşularına karşı oluşan koruyucu antikorlar titreleri, aşıdan 10 yıllar sonrasında dahi görülebildiği için istisna oluşturmaktadır. Canlı virüslerin vücutta çoğalması ile sürekli antijen maruziyeti olmakta, bu durum daha fazla birincil yanıt ve daha fazla antikor üretimi ile sonuçlanmaktadır. Plazma hücreleri kemik iliğinde uzun süre kaldığı için antikor oluşumu 10 yıllarca devam etmektedir. Aynı zamanda canlı virüs aşuları CD8 hücre cevabını oluşturarak enfekte hücreleri doğrudan öldüren ya da sitokin cevabı ile yok

eden tek aşı tipidir. Bu nedenlerle canlı virüs aşıları en güçlü immün yanıtı oluşturur (30).

HKHN sonrası aşıya klinik cevabı alabilmek için (antikor seviyelerinde 4 kat yükselme ya da koruyucu titrelere ulaşma) adaptif immün yapılanma en azından kısmi olarak gerçekleşmelidir. Nakil sonrası 1-3 aylarda B hücre sayısı neredeyse sıfıra yakındır ve normale dönmesi 3-12 ayı alabilmektedir. Nakil sonrası rituximab tedavisi alanlarda B hücrelerin geri kazanılması son dozdan en az 6 ay sonra olmaktadır. İyileşme zamanından bağımsız olarak, nakil sonrası ilk bir yıl içinde, yeni üretilen B hücreleri daha zayıf özgül antikor üretmektedirler. T hücre sayıları HKHN sonrası ilk 1-3 ayda düşüktür (CD4 sayısı <200hücre/ml). Nakil sonrası ilk yılda dolaşan T hücrelerinin çoğu donörün nakil öncesi karşılaştığı antijenlere karşı gelişen bellek/efektör T hücreleridir. Naif T hücrelerinin yeni antijenlere cevap verme yeteneği çocuklarda daha erken olabilmekle birlikte ortalama nakil sonrası 6-12 ayda gelişmektedir(5). Bu nedenle, HKHN sonrası aşılama nakil sonrası ne kadar geç uygulanırsa, o kadar iyi bağışıklık yanıtı alındığı düşünülmektedir (Pnömonok aşısı hariç). Aşılamanın posttransplant 12. Aydan sonra başlatılması daha iyi aşı yanıtı ile ilişkilendirilmektedir (35). Aşı immünolojisi kısmında da anlatıldığı üzere T bağımlı bellek hücrelerine etki eden aşılar, daha uzun süre koruma sağlamakta ve T hücreden bağımsız etki eden aşılarla göre daha iyi bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır.

İmmüsupresif tedaviye devam edilmesi ya da GVHH varlığı, özellikle polisakkarit yapılı aşılar için, azalmış aşı yanıtına neden olabilmektedir. Konjuge Hemofilus influenza , konjuge pnömokok, konjuge meningokok, inaktif çocuk felci ve difteri-tetanos aşılarının yanıtları GVHH hastalığı ya da immüsupresif ilaç tedavilerinden etkilenmemektedir. Farklı uluslararası kılavuzlarının GVHH hastalığı varlığında aşılama zamanı önerilerinde farklılıklar bulunmaktadır. Uluslararası konsensus kılavuzları canlı olmayan aşıları GVHH'nin tüm evreleri için ertelememeyi önermektedir(5). Bununla birlikte Uluslararası Kronik GVHH Klinik Uygulamaları Konsensus Konferansı GVHH hastalarında tedavinin bir parçası olarak 0.5 mg/kg dozundan daha fazla prednizon kullanılıyorsa ya da üçlü immüsupresif tedavi kullanılıyorsa, ikili immüsupresif tedaviye düşene kadar ya da prednizon dozu 0.5mg/kg altına düşene kadar daha iyi bir aşı cevabı alabilmek için ertelemeyi önermektedir (39). Fakat aktif ya da iyileşme döneminde olan hiç bir kGVH hastasında,

immünesupresif kullanımı nedeniyle, aşılar 3 aydan daha uzun süre ertelenmemelidir (35). Rituximab kullanımı, aşuların özellikle tetanos ve influenza aşularının serolojik yanıtlarını azaltmaktadır. Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL) 2017 kılavuzunda, rituximab alan hastaların aşılama programlarına son rituximab dozundan en az 6 ay sonra başlanması önerilmektedir (7). Antikor cevabından emin olunamıyorsa aşı sonrası spesifik antikor değerlendirilmesi önerilmektedir.

İntravenöz immünglobulin G (IVIG) kullanımı inaktif aşuların immün yanıtını etkilememektedir, canlı virüs aşuları son IVIG dozundan 8-11 ay sonrasına ertelenmelidir (35).

### **2.2.3. HKHN Sonrası Aşılama Önerileri**

HKHN alıcıları için birden fazla uluslararası öneri bulunmaktadır. Bunlardan en iyi bilinenleri EBMT Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu (Infectious Disease Working Party-IDWP), ECIL, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC) and Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America-IDSA) ve Amerikan Kan ve İlik Nakli Derneği (American Society for Blood and Marrow Transplantation-ASBMT) tarafından yayınlanan önerilerdir.

Bu öneri kılavuzları, hedef grubun özelliklerine göre bilimsel kanıtlar değerlendirilerek, yarar ve zarar dengesi kurularak, kanıta dayalı şekilde oluşturulmaktadır ve incelenen literatürün kanıt düzeylerine göre sınıflandırılmış öneriler içermektedir. Hekimler uygulayacakları tanı ve tedavi yöntemlerinin kararını, sosyal güvenlik kurumları da ilaç ve yöntemlerin geri ödeme kararını bu kılavuzlara göre planlamaktadır. Değerlendirilen çalışmalarda, hasta popülasyonunun bir çok farklı tanı grubundan (immün yetersizlik, malinite vb) oluşması ve gruplandırılmaması, her hastanın durumuna göre bireysel oluşturulan farklı tedavi protokolleri olması ve nakil sonrası komplikasyonlar yüzünden tedavinin uzun sürmesi, ülkelerin seroprevelans çalışmalarına göre ulusal aşılama programlarının farklı olması gibi nedenler sınırlılık oluşturmaktadır. Son kılavuzlar Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-ESCMID) güç ve kanıt düzeyine göre sınıflandırılmış önerileri içermektedir (Tablo 2-4) (40).

Tablo 2-4: ESCMID Güç ve Kanıt düzeyine Göre Öneri Sınıflandırması

Önerinin Sınıfı	Tanımlama
<b>Sınıf A</b>	Kullanım önerisini güçlü bir şekilde destekler
<b>Sınıf B</b>	Kullanım önerisini orta derecede destekler
<b>Sınıf C</b>	Kullanım önerisini daha az destekler
<b>Sınıf D</b>	Kullanıma karşı öneriyi destekler
Kanıt Düzeyleri	
<b>Düzyey I</b>	En az 1 adet uygun şekilde tasarlanmış RCT'den elde edilen kanıt
<b>Düzyey II*</b>	En az 1 adet randomizasyon yapılmadan iyi tasarlanmış klinik çalışmadan elde edilen kanıt; kohort ya da vaka-kontrol analitik çalışmalardan, (tercihen >1 merkez); çoklu zaman serilerinden ya da kontrolsüz deneylerin dramatik sonuçlarından
<b>Düzyey III</b>	Uzman görüşü, klinik tecrübe ve tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıt

\*Eklenen içerik:

- Meta-analiz ya da randomize kontrollü çalışmaların sistemik derlemesi.
- Farklı hasta, kohort ya da benzer bağışıklık durumu olanlardan elde edilen aktarılmış kanıt.
- Kontrol grubunun tarihsel kontrol olduğu çalışmalar
- Kontrolsüz çalışmalar
- Yayınlanmış özetler (uluslararası sempozyum ya da toplantılarda sunulmuş olan)

HKHN alıcılarında aşılama için ilk öneriler, EBMT'nin IDWP grubu tarafından 1995 yılında yayınlanmıştır, 1999 ve 2005 yıllarında güncellenmiştir. HKHN gruplarının da desteği ile 2009 yılında Ljungman ve ark. tarafından yayınlanan uluslararası konsensus kılavuzu Tablo 2-5'de gösterilmiştir (5). Uygulamada en yaygın kullanılan kılavuzun bu olduğu düşünülmektedir (5,35).

Uluslararası konsensus kılavuzundan sonra IDSA önerileri 2014 yılında yayınlamıştır (6). Etkene (41) ya da GVHH olan hastaya (39) özel yayınlanan kılavuzlar da vardır. Öneriler ECIL grubu önderliğinde 2017'de yeniden gözden geçirilmiştir ve Tablo 2-6'da gösterilen ECIL-7 kılavuzu en güncel kılavuz olarak kullanılmaktadır (7).

Tablo 2-5: Çocuklarda HKHN sonrası aşılama uluslararası konsensus önerileri (5,35)

Aşı	Doz sayısı	Nakil sonrası başlama süresi	Kanıt düzeyi
İnaktif influenza	1 (özel durumlarda 2) <sup>a</sup>	4-6 ay, yaşam boyu her yıl	AII
Kızamık <sup>b</sup>			AII
Kabakulak <sup>b</sup>	2	24 ay	CIII
Kızamıkçık <sup>b</sup>			BIII
Hepatit B (HBV) (Ülkelerin genel toplum önerileri takibince) <sup>c</sup>	3	6–12 ay	BII
İnsan Papilloma Virus (HPV)	Her ülke için genel toplum önerileri takibince		CIII
İnaktif çocuk felci	3	6–12 ay	BII
Konjuge pnömokok aşısı (KPA)	3	3–6 ay	BI
Polisakkarid pnömokok aşısı (PPA)	1	Son KPA dozundan 6 ay sonra	BII
GVVH durumunda PPA yerine 4. doz KPA aşısı	1		CIII
Konjuge meningokok aşısı (Ülkelerin genel toplum önerileri takibince)	1	6–12 ay	BII
Konjuge Hemofilus influenza (Hib)	3	6–12 ay	BII
Difteri-tetanos (Td yerine DT tercih edilir)	3	6–12 ay	BII
Boğmaca (aselüler) (Tdab yerine DTaB tercih edilir)	3	6–12 ay	CIII

<sup>a</sup>(<9yaş ya da nakil sonrası <6 ay ise)

<sup>b</sup>KKK. Bu aşılarda HKHN sonraki ilk 24 ay içinde ya da aktif GVVH varsa ya da immünespresif ise uygulanması kontrendikedir. Bu aşılarda genellikle kombine aşı şeklinde birlikte uygulanmaktadır.

<sup>c</sup>HBV. Aşılama HBV yüzey antijeni (HBsAg) negatif ya da ters serokonversiyon riskini azaltmak için HBV çekirdek antikoru (Anti-HBc) pozitif hastalara önerilmektedir (BII).

Bu hastalar için yaşadıkları ülkelerdeki genel toplum önerileri izlenmelidir.

Tablo 2-6: Allojenik HKHN alıcıları için ECIL-2017 önerileri (7)

Aşı	Doz sayısı <sup>a</sup>	Nakil sonrası aşı başlama süresi	Kanıt düzeyi
İnaktif influenza	1 (özel durumlar da 2) <sup>b</sup>	>6 ay, Hasta immünsupresif olarak değerlendirildiği sürece Yaşam boyu, her sene >3ay, salgın durumunda	AII BII BII
KKK (Seronegatif hastalarda, GVHH, immünsupresyon ve hastalık relapsı olmamalı, ve son 8 ayda IVIG almamış olmalı)	2	≥24 ay ≥12 ay kızamık salgını durumunda düşük dereceli immünsupresyonu olan kişilere	BII CIII
HBV <sup>c</sup>	3 <sup>d</sup>	6-12 ay	BII
-HKHN öncesi seronegatif olan ya da HKHN öncesi aşılanmış ama 6. ayda bağışıklığı kaybolmuş olan hastalar			BII
-HKHN öncesi enfekte olmuş ve anti-HBs<10IU/L olan hastalar			BIII
HPV (Her ülke için genel toplum önerileri takibince)	Resmi etikete göre	6-12 ay itibari ile	BII
İnaktif çocuk felci	3 <sup>e</sup>	6-12 ay	BII
Su çiçeği (Seronegatif hastalarda, GVHH, immün-supresyon ve hastalık relapsı olmamalı, ve son 8 ayda IVIG almamış olmalı)	2	≥24 ay	BII
KPA	3	3 ay	AI
PPA (GVVH durumunda PPA yerine 4. doz KPA aşısı uygulanmalıdır BII)	1	12 ay (son KPA dozundan en az 8 hafta sonra)	BI
Konjuge meningokok aşısı (Ülkelerin genel toplum önerileri takibince)	2	6 ay itibari ile MenC ya da tetravalan aşısı Men B	BII BIII
Konjuge Hemofilus influenza (Hib)	3	3 (tek Hib) ya da 6 ay (DT ile birlikte)	BII
Difteri-tetanos (Td yerine DT tercih edilir)	3 <sup>e</sup>	6 ay itibari ile	BI
Boğmaca (aselüler) (Tdab yerine DTaP tercih edilir)	3	6-12 ay itibari ile	CIII

<sup>a</sup>Eğer belirtilmediyse dozlar arası süre 1 aydır.

<sup>b</sup>İkinci doz, nakil sonrası 3. aydan itibaren erken dönemde yapıldıysa (BII) ve GVHD ya da düşük lenfosit sayısı olanlara 1. dozdan 3-4 hafta sonra (BII); ≥6 ay-8yaş arasında nakil sonrası ilk defa aşılacak olanlara ise ilk dozdan en az 4 hafta sonra

<sup>c</sup>Nakil öncesi tüm HBV belirteçleri negatif olan hastalar antiHBc pozitif donörden graft alıyorsa, nakil öncesi aşılmalıdırlar (BIII) ve ek olarak antiHBV immünglobulini de alabilirler. Nakil sonrası aşılanan hastaların bakılan anti-HBs <10 mIU/ml ise ek 3 dozlu aşı serisi düşünülür.

<sup>d</sup>Üç doz: Doz aralığı 0.1 ve 6 ay olacak şekilde

<sup>e</sup>Doz aralığı 1-2 ay

Her kılavuz bir önceki kılavuz verileri ve yeni çalışmalar gözden geçirilerek oluşturulmuştur. Bu nedenle yeni çalışmaların değerlendirilmesiyle bazı farklar ortaya çıkmıştır. Bu farklar influenza aşısı için 2009 uluslar arası konsensüs kılavuzunda salgın durumunda 4. ay itibari ile uygulanması önerilmekte, 2013 IDSA önerilerinde salgın durumunda 6. aydan önce uygulanırsa 2. doz uygulaması düşünülebilir şeklinde, ECIL-7 önerilerinde ise salgın durumunda 3. Ay itibari ile uygulanması ve 6. Aydan önce uygulanırsa 3-4 hafta ara ile 2. dozun da uygulanması önerilmektedir. Konjuge meningokok aşısı için, 2009 uluslararası konsensüs kılavuzunda tek doz şeklinde önerilmekteyken, 2013 IDSA ve ECIL-7 kılavuzunda 2 ay ara ile 2 doz yapılması önerilmektedir. KKK aşısı 2009 uluslararası konsensüs kılavuzunda, nakilden 24 ay sonra seronegatif, GVHH olmayan, immunsupresif tedavi almayan çocuklarda 2 tek doz tercih edilir şeklinde, su çiçeği aşısı için aynı koşulları sağlayan çocuklara ise güvenlik ve etkinlik açısından sınırlı veri olması nedeniyle, duruma göre karar verilmesi şeklinde önerilmekteyken; 2013 IDSA'da aynı koşullar göz önünde bulundurularak yaş grubu gözetmeksizin 2 doz olarak ve ECIL-7 kılavuzunda ise çocuk yaş grubunda 2 doz olarak önerilmektedir.

Türkiye için ulusal bir kılavuz bulunmamakla birlikte, Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Risk Grupları Aşılamaları Genelgesi (Tablo 2-7) içinde HKHN alıcılarından bazı aşı başlıkları altında bahsedilmektedir (42,43). Genelgede bahsedilen aşılarda belirtilen risk grupları için ücretsiz olarak sağlanmakta ya da Sosyal Güvenlik Kurumunca geri ödemesi yapılmaktadır. Çocuk HKHN alıcıları için şablon şeklindeki ilk öneri, Sağlık Bakanlığı ve uluslararası kılavuzlardan derlenerek, Güney tarafından yayınlanmış olup Tablo 2-8'de özetlenmiştir (38).

Tablo 2-7: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Risk Grupları Aşılamaları Genelgesi (42,43)

Aşı	Öneri
<b>KPA</b>	Yaştan ve aşılanma durumundan bağımsız olarak hematopoetik kök hücre alıcıları aşağıdaki şekilde aşılanır; Transplantasyon sonrası 6. ayda başlamak üzere 2 şer ay arayla 3 doz KPA13 uygulanır.
<b>PPA23</b>	Transplantasyon sonrası 24. ayda graft versus host hastalığı olmayanlarda PPA23 aşısı uygulanır.
<b>Hib</b>	Önceki aşılanma hikâyesine bakılmaksızın, nakilden 6-12 ay sonra, başlanarak en az 4 hafta ara ile 3 doz uygulanır.
<b>IPA</b>	Nakil sonrası 6.ayda başlamak üzere 2'şer ay arayla 3 doz IPA ya da İPA içeren aşı uygulanır.
<b>KKK</b>	Aşılanma durumuna bakılmaksızın hematopoetik kök hücre alıcısı olan bireylere kök hücre transplantasyonundan en az 24 ay sonra, graft versus host hastalığı yoksa ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmıyorsa 3 ay ara ile 2 doz uygulanır.
<b>Su çiçeği</b>	Kök hücre naklinden en az 24 ay sonra, graft versus host hastalığı olmayan ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmayanlara, 3 ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanır.
<b>İnfluenza</b>	HKHN alıcıları için özel bir öneri bulunmamakla birlikte Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğince karşılanmaktadır (44).
<b>MenACWY</b>	HKHN alıcıları için özel bir öneri bulunmamakla birlikte Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğince karşılanmaktadır (44).

Tablo 2-8: Güney'in Hematopoetik Kök Hücre Alıcılarının Bağışıklanması Önerileri  
(38)

Aşı	HKHN sonrası başlanma zamanı	Doz Sayısı (Örnek şema)	Yorum
KPA	3	3 (4,6,8)	
IPA	3	3 (4,6,8)	
İnfluenza	4	Her yıl	Dokuz yaş altındakilere 1 ay ara ile 2 doz
Hib	6	3 (6,8,10)	
Hepatit A	6	2 (6,12)	
Hepatit B	6	3 (6,8,12)	
DaBT, Td, Tdap	6	3 (7 yaş altındakilere DaBT 6,8,14. Aylarda) (7 yaş üzerinelere DaBT 6,8,14. aylarda ya da 6. ayda Tdap, 8 ve 14. ayda Td)	İkinci doz ile 3. Doz arasında en az 6 ay bulunmalıdır. Sağlık Bakanlığının DaBT için kullanım onayı ülkemizde 14 yaşa kadardır.
Polisakkarid pnömokok	12	2 (5 yıl ara ile)	GVHH yoksa
KKK	24	2 (24 ve 27. aylarda)	24. ayda bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanılmıyorsa ve GVHH yoksa
Su çiçeği	24	2 (24 ve 27. aylarda)	KKK'daki gibi
Konjuge meningokok	6	2	
OPA/BCG	kontrendike		

Genel kural olarak, belli güvenli koşullar dahilinde yapılan KKK, su çiçeği ve sarı humma aşıları dışındaki tüm canlı aşılar (oral çocuk felci, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), oral tifo, zona, intranazal influenza, oral rotavirüs aşıları) kontrendikedir (5,7). KKK, su çiçeği ve sarı humma aşıları yapılabilmesi için gerekli koşullar HKHN sonrası 24 ay tamamlanmış olması ve alıcıda aktif GVHH yada immüsupresif ilaç kullanımı

olmamasıdır (35). Kılavuzlarda HKHN sonrası önerilen aşular ayrı başlıklar altında ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

### 2.2.3.1. İnfluenza Aşısı

İnfluenza antijeni pozitif saptanan HKHN hastalarının %20'si afebril seyretmekteyken, üçte biri pnömoniye ilerlemekte, ilerleyen hastaların %10'unun ise mekanik ventilator ihtiyacı olmaktadır. Ensefalit, miyokardit gibi ölümcül olabilen komplikasyonlar görülebilmekte ve %6 oranla ölümlerle sonuçlanmaktadır. Topluma oranla 100-300 kat daha mortal seyretmektedir (45). En sık ölüm sebebi akciğer komplikasyonlarıdır.

Beck ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasına göre influenza aşısı yapılan alıcılar, plasebo ya da aşılanmayanlara kıyasla daha az influenza benzeri hastalık geçirmektedir (46). Fakat serokonversiyon ve serolojik koruma HKHN alıcılarında sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. HKHN alıcılarındaki bu suboptimal koruma nedeniyle aile üyelerinin ve temas içinde olan sağlık çalışanlarının da aşılanması önerilmektedir. İkinci dozun uygulanması konusunda fikir ayrılıkları vardır. Yüksek doz influenza aşısı uygulanmasının etkisi kanıtlanmamıştır. Canlı influenza aşısı ise HKHN alıcılarına kontrendikedir.

Kılavuzlarda influenza aşısının nakil sonrası 3-6 aylar arasında yapılması önerilmektedir (5-7). Avrupa önerileri (ECIL-2017) hastanın immunsupresyonu sürdüğü müddetçe (AII kanıt düzeyinde) yılda bir defa önermekte, ömür boyu yılda bir defa aşılama ise daha düşük kanıt düzeyinde (BII) önermektedir (7). Amerika (IDSA-2013) kılavuzları ise ömür boyu yılda bir defa aşılama güçlü-orta kanıt düzeyinde önermektedir (6). Bununla birlikte CDC  $\geq 6$  aydan büyük tüm çocuklarda rutin yıllık aşılama önermektedir (47).

Nakil sonrası süre ne kadar uzunsa serolojik cevap o kadar iyi olmaktadır. Nakil sonrası ilk 6 ay içinde aşılandığında düşük serolojik yanıt alınmakla birlikte mevsimsel aşılamanın nakil sonrası 3. ay kadar erken dönemde hücresel immün yanıt oluşturabildiği fakat bu yanıtın sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (41). Salgın durumlarında Avrupa önerilerinde (ECIL-2017) 3. ay itibari ile (7), Amerika önerilerinde (IDSA-2013) 4. ay itibari ile başlanabileceği (6) önerilmektedir. Avrupa kılavuzuna göre nakil sonrası 6. aydan önce başlanırsa 2 dozda yapılması önerilmektedir (7).

İnfluenza aşısı öncesi bir yıl içinde rituximab kullanılması serolojik korumayı azaltmaktadır, benzer şekilde aşı sırasında aktif GVVH ve düşük lenfosit sayısı azalmış immün yanıt ile ilişkili bulunmuştur (35). ECIL-2017 önerilerinde aktif GVVH hastarına ve düşük lenfosit sayısı olan alıcılara, ilk dozdan 3-4 hafta sonra 2. doz uygulaması (BII) önerilmektedir (7).

Ciddi trombositopenik hastalarda, intradermal influenza aşısı uygulaması kök hücre alıcılarında değerlendirilmemiş olmakla birlikte, güvenle uygulanabileceği önerilmektedir (35).

### **2.2.3.2. Pnömonokok Aşısı**

Pnömonokok enfeksiyonları HKHN sonrası sık görülen ciddi komplikasyonlardır. İnvaziv pnömonokok hastalığının insidansı genel popülasyonla karşılaştırıldığında 50 kat daha yüksektir (48). İnvaziv pnömonokok riski allojenik HKHN sonrası binde 8.2-9 oranlarında bulunmuş olup allojenik HKHN sonrası kGVHH'da risk daha yüksektir. Konjuge ve polisakkarid olmak üzere 2 tip pnömonokok aşısı bulunmaktadır.

Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA) yüksek immünojenik özellikte, T hücre bağımlı cevap oluşturmaktadır. Bazı ülkelerde 10 valanlı, Türkiye'nin de içinde bulunduğu bir çok ülkede 13 valanlı KPA ulusal programda bulunmaktadır. 15 valanlı KPA aşısı araştırma aşamasındadır. KPA aşısının 3 doz sonrası iyi yanıtlar oluşturduğu (%54-98 arasında) çalışmalarda gösterilmiş olup, bu çalışmaların 4 tanesi 7 valanlı KPA ile, 1 tanesi 13 valanlı KPA ile yapılmıştır (41). HKHN sonrası uzun dönem etkileri 3. ay KPA aşılamaında 9. ay KPA aşılamaından farklı bulunmamıştır.

Polisakkarid pnömonokok aşısı (PPA) ise, 23 valanlı olup, polisakkarid özelliğinden ötürü, düşük immünojenik özellikte ve T hücre bağımsız yanıt oluşturmaktadır. HKHN sonrası 6-12 aylardaki PPA aşı yanıtları %20-30 arasında, 12 ay sonra ise %50'lerde olduğu saptanmış, kGVHH ve steroid kullanımında özellikle azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalarda 3 doz KPA-7 sonrasında 12-18 aylarda yapılan PPA aşısının, HKHN olmuş hastalarda %80'den fazla, KPA sonrası yanıt geliştirmemiş hastalarda ise %42 oranında yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (49). Bu nedenle PPA-23 aşısının, 3 doz KPA tamamlandıktan sonra aşı spektrumunu genişletmek amacıyla uygulanması; kGVHH durumunda ise PPA yerine 4. doz KPA aşısı önerilmektedir (6,7).

Özetle pnömokok için aşı önerileri, HKHN sonrası 3. aydan itibaren 1'er ay aralarla 3 doz KPA ardından, 6 ay sonra (7) ya da nakil sonrası 12. ayda (6) bir doz PPA-23 ile ya da kGVHH olması durumunda 4. doz KPA ile aşılması önerilmektedir.

### **2.2.3.3. Hemofilus İnfluenza Tip b (Hib) Aşısı**

Hib HKHN sonrası erken dönemde pnömoni, sinüzit ve bakteriyemi sebeplerinden biri olabilmektedir. Hib konjuge aşısının 2 ya da 3. dozu sonrası yanıtlar %80-95'lerde olmakta ve GVHH'den pek etkilenmemektedir. Hib enfeksiyonlarının nakil sonrası erken dönemde ortaya çıkması, aşılamaya erken başlanması önerisinin nedenini oluşturmaktadır. Pekiştirme dozlarının gerekliliği bilinmemekle birlikte, spesifik antikörlerin bakılmasının bu kararların oluşmasında fayda sağlayacağı düşünülmektedir (7).

Hemofilus İnfluenza Tip B aşısının HKHN sonrası 3. aydan itibaren tekli ya da 6. ay itibari ile difteri-tetanos-boğmaca aşıları ile kombine aşı olarak, en az 1 ay aralar ile 3 dozda yapılması önerilmektedir (6,35,41).

### **2.2.3.4. Difteri, Tetanos ve Boğmaca Aşıları**

HKHN alıcıları için tetanosun çevresel maruziyeti gerçek riski oluşturmaktadır. Öte yandan difteri vakaları Avrupa ülkelerinde de görülmeye devam etmektedir. HKHN alıcılarında boğmacaya ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Hiç ciddi ya da ölümcül boğmaca enfeksiyonu bildirilmemiştir (35).

Tüm boğmaca aşıları tetanos-difteri aşıları ile birlikte bulunmaktadır. Çocuklara uygulanabilen yüksek doz difteri, tetanos ve boğmaca toksini (25µg) içeren DTaB, düşük doz difteri ve boğmaca (2.5-8µg) toksini içeren Tdab aşıları bulunmaktadır.

Allojenik HKHN'den 3 ay sonra başlamak üzere 3 doz yapılan difteri aşısına immün yanıt %70-100 arasında değişmektedir. Sağlıklı erişkinlerde yüksek doz difteri toksini (DT) içeren aşılar, artmış istenmeyen etkileri nedeniyle önerilmemekle birlikte, bu aşılar düşük doz (dT) aşılarına göre daha iyi koruma sağlayabileceğinden, ECIL-2017 önerilerinde, tüm yaşlar için DT aşısı önerilmektedir (7). Bununla birlikte IDSA-2013 önerileri ise; 7 yaşından büyük çocuklar için 3 doz DTaB yapılması; alternatif olarak 1 doz Tdab aşısı uygulanmasını takiben, 2 doz DT ya da 2 doz dT

olarak uygulanması düşünülmeli şeklindedir (6). Bir doz uygulanması çok düşük immün yanıt oranlarına neden olduğundan, boğmaca aşısı son öneri kılavuzunda (ECIL-2017) özellikle toplumsal bağışıklığa katkı sağlamak amacıyla 3 doz yapılması önerilmektedir (7)

HKHN alıcıları için, nakil sonrası 6. ay itibari ile, 1-2 ay aralarla, toplam 3 doz difteri-tetanos aşısı uygulanması (6,7), kılavuzlarda farklı olmak üzere tüm yaş gruplarına göre boğmaca aşısının da difteri-tetanos aşısı ile birlikte (6,7) ya da; alternatif olarak 1 doz Tdab aşısı uygulanmasını takiben, 2 doz (DT) ya da 2 doz dT olarak uygulanması önerilmektedir (6).

#### **2.2.3.5. Çocuk Felci Aşısı**

Dünya Sağlık Örgütü ülkemiz de dahil olmak üzere Avrupa bölgesinin 2002’de çocuk felcinden arındırılmış bölge olduğunu ilan etmiştir. Fakat vahşi tip çocuk felci virüsü hala Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik İşbirliği’ndeki aşısız bireyler için tehlike oluşturmaktadır. Yüksek aşılama oranları, bölgenin çocuk felcinden arındırılmış olarak korunması için önem arz etmektedir. (35).

İnaktif çocuk felci aşısı (İPA) nakil sonrası 6-12.aylarda (7) başlamak üzere (IDSA’ya göre HKHN sonrası 3. aydan sonra (6)) 1-2 ay aralarla 3 doz yapılması önerilmektedir.

Oral çocuk felci aşısı (OPA) HKHN alıcıları için paralitik poliomiyelite neden olabileceği için önerilmemektedir. Bu komplikasyon aşı sonrası SCID hastalarında gösterilmekle birlikte HKHN alıcılarında bildirilmemiştir (7).

#### **2.2.3.6. Hepatit B Aşısı**

Hepatit B aşısı, HKHN alıcılarını HBV enfeksiyonu ve reaktivasyonundan (ters serokonversiyon) korumak amacıyla önerilmektedir. HKHN alıcılarının yaklaşık %40-70’i nakil sonrası aşılama ile 10 mIU/mL üzerinde Anti-HBs oluşturmakta, aşı yanıtı sağlıklı kontrollere göre daha az olmaktadır. Aşılama bu düşük yanıtına rağmen, nakil sonrası Hepatit B reaktivasyonunun önlenmesine yardımcı olmaktadır. Önceden geçirilmiş hepatit B hastalığı olan kişiler (HBsAg negatif fakat anti HBs ya da anti HBc pozitif) hepatit B reaktivasyonu açısından risk taşımaktadır (35). Nakil sonrası aşılama ile serolojik yanıt alınamayan hastalarda dahi hepatit B reaktivasyonu

önlenebilmektedir, bu durumun hepatit B aşısı ile uyarılan antijen spesifik bellek T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (50).

Anti-Hbc pozitif olan donörden (nükleik asit testi negatif dahi olsa) alıcıya HBV geçişi olabilmektedir, kısa sürede koruyuculuk sağlanabilmesi için böyle bir durumda nakil öncesinde hızlandırılmış aşı şeması (0, 10 ve 21. günlerde) yapılması önerilmektedir (7,51).

HKHN'den 6-12 ay sonra başlanmak 3 doz Hepatit B aşısı yapılması (doz aralıkları 0, 1 ve 6. ay) önerilmektedir (6,7). Bununla birlikte Hepatit B aşısının da seyahat aşuları gibi çocuğun durumuna göre yapılması önerileri de bulunmaktadır (52). Hepatit B aşısı son dozundan en erken 1 ay sonra bakılan anti-HBs değeri <10 mIU/ml ise ikinci bir 3 dozluk Hepatit B aşı serisi (6,7) ya da alternatif olarak 1 doz Hepatit B aşısı sonrası anti-HBs kontrolü (6) yapılması önerilmektedir. Fakat ek doz aşılamanın faydaları belirsizdir (7). Erişkin ve adölesanlarda yüksek doz (40 µg; güçlü, düşük) Hepatit B aşısı önerilmekle birlikte, çocuklarda standart doz kullanılması önerilmektedir (6).

### **2.2.3.7. Hepatit A Aşısı**

Hepatit A aşısı için, HKHN alıcılarında yapılmış geniş kapsamlı çalışma olmamakla birlikte nakil sonrası 48 ay civarında bağışıklık yanıtının kaybolduğu bilinmektedir(53) ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde yapılan çalışmalarda 2 doz aşılama ile iyi serolojik yanıtlara ulaşıldığı gösterilmiştir (54,55). Hepatit A aşısının HKHN alıcılarına ülkelerin genel toplum aşılama programına uygun olarak yapılması önerilmektedir. Yapılmayan kişilere hepatit A maruziyetini öngören durumlarda (endemik bölgeye zorunlu seyahat gibi) aşı uygulaması ve maruziyet sonrası ise immünglobulin uygulanması önerilmektedir. (5,35).

### **2.2.3.8. Meningokok Aşuları**

Meningokok alt grupları dağılımı ülkelere ve yıllara göre değişkenlik göstermektedir, örneğin B ve C alt grupları Avrupa'da, W alt grubu ise Arabistan'da sık görülmektedir. Ülkemizde 2009-2016 yılları arasında en sık görülen alt grup W iken, 2017 yılı son verilerine göre B alt grubu olduğu belirlenmiştir (56).

Meningokok A,C,W,Y (Men ACWY) alt gruplarının polisakkarid antijenlerinin, difteri toksoid proteinine kenetli MCV-DT (Menactra®), tetanos

toksoid proteinine kenetli MCV-TT (Nimenrix®), CRP taşıyıcı proteinine kenetli MCV-CRM (Menveo®) olmak üzere 3 adet konjuge aşı bulunmaktadır. Meningokok B alt grubu (MenB) için 2 (Trumenba®), ve 4 antijen (Bexsero®) içeren 2 aşı bulunmaktadır. Ülkemizde MCV-DT, MCV-TT, MCV-CRM ve 4 antijen içeren MenB aşuları ruhsat almıştır. Meningokok aşuları çocukluk çağı diğer aşuları ile birlikte aynı anda uygulanabilir, tek istisna olarak MCV-DT aşısı, KPA-13 ile aynı taşıyıcı proteine kenetlenmiş olduğundan ve KPA-13 bazı alt gruplarının immün yanıtını etkileyebileceğinden, KPA-13 aşısı yapıldıktan en az 4 hafta sonra uygulanması önerilmektedir (57).

HKHN sonrası invaziv meningokok enfeksiyonu bildirilmiş (58) olmakla birlikte, meningokok aşularının HKHN sonrası uygulanmasına ilişkin bilgi eksikliği bulunmaktadır. Yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda MenACWY konjuge meningokok aşularının tek doz uygulanmasının koruyuculuğunun düşük olduğu gösterilmiştir (59,60). MenB aşı yanıtı, bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaklaşık %75 oranında olmakla birlikte HKHN alıcılarıyla yapılmış çalışma bulunmamaktadır (35).

Meningokok aşı önerileri, kılavuzlara göre değişiklik göstermekle birlikte son IDSA-2013 önerisine göre 11-18 yaşlarındaki HKHN alıcılarına, nakilden 6-12 ay sonra tetravalan konjuge meningokok aşısı (Men ACWY) yapılması, ilk dozunun 11-15 yaş aralığında alınması halinde 16-18 yaş aralığında 2. doz uygulanması (6), ECIL-2017 önerisinde ise, nakilden 6 ay sonra başlamak suretiyle, özellikle B ve C alt gruplarına aşılama yapılması ve ülkelerin kendi önerilerine göre aşılamanın uygulanması (7) şeklindedir. Ülkemizde çocuklarda tüm meningokok vakalarının çoğuna B ve W alt grupları neden olmaktadır. Bu durumda her 2 aşının da (Men ACWY ve Men B) HKHN sonrası en az 2 doz olacak şekilde, yaş önerilerine uygun olarak yapılması önerilmektedir (7).

### **2.2.3.9. İnsan papilloma virüsü (Human Papilloma Virüs-HPV) aşısı**

Uzun yaşam süresi olan HKHN alıcılarında ikincil neoplazilerin gelişimi sık görülen bir komplikasyondur. Serviks kanseri en sık görülen kanserlerden biridir. Skuamöz hücreli kanserler nakil sonrası en sık görülen solid tümörler olup, HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. GVHH'de uzun süre sistemik immunsupresif tedavi

kullanımı ile artmış HPV ilişkili skuamöz intraepitelyal lezyon riski ilişkili bulunmuştur (35). Sağlıklı kadınlarla benzer şekilde HKHN olan kadınların %40'ı uzun dönemde genital HPV enfeksiyonu geçirmektedir (61,62). HPV kadınlarda servikal, vulvar ve vajinal kanserine, erkeklerde penis kanserine, her iki cinsiyette anal ve orofaringeal kanserlere neden olmaktadır.

HKHN sonrası tüm kadınlara düzenli jinekolojik muayene, servikal sitoloji ve HPV testi (63), HPV ilişkili kanserleri önlemek ve erken tanı ve tedavi amacıyla önerilmektedir. HPV aşısının HKHN alıcılarında değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışmada, yapılmış olan (20 çocuk, 64 erişkin HKHN alıcısı) sağlıklı kadınlara benzer immün yanıt olduğu gösterilmiştir (64,65).

HPV aşısı ile tüm kılavuzlarda, kısıtlı sayıda deneyim olduğu için düşük dereceli kanıtla (BII-CIII), HKHN sonrası 6-12 aylarda başlamak üzere, 3 doz şeklinde önerilmektedir (5-7,39). HPV aşısı inaktif ve virüs benzeri partikül (virus-like particle-VLP) yapıdadır. Dokuz valanlı (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ve 58 VLP) (Gardasil 9<sup>®</sup>), dört valanlı (6, 11, 16, and 18 VLP) (Gardasil<sup>®</sup>) ve iki valanlı (16, 18 VLP) (Cervarix<sup>®</sup>) olmak üzere 3 farklı formülasyonu bulunur (35).

### **2.2.3.10. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları**

Kök hücre alıcılarında bildirilmiş pnömoni, ensefalit ile seyreden ve ölümlerle sonuçlanan kızamık vakaları bildirilmiştir. Kızamık aşısı ciddi sonuçları olabilen bu hastalıktan korunmak için uygulanmaktadır.

Kök hücre alıcılarında ciddi seyreden kızamıkçık ve kabakulak vakası bildirilmemiştir. Fakat, doğurgan kadınları korumak suretiyle, konjenital rubellanın önlenmesi amacıyla kızamıkçık aşısı yapılması önerilmektedir. Kabakulak aşısı için özel bir endikasyon olmamakla birlikte kızamık ve kızamıkçık aşısı ile birlikte yapılmaktadır.

Zayıflatılmış canlı aşı olarak, tekli kızamık aşısı, kızamık-kızamıkçık-kabakulak ya da kızamık-kızamıkçık-kabakulak-su çiçeği birlikte olan aşı tipleri bulunmaktadır (35). Kızamık salgını döneminde HKHN sonrası 2 yıl tamamlanması beklenmeden KKK aşısı uygulanan ve ciddi istenmeyen etki gözlenmeyen bir çalışma olmakla birlikte (66), kızamık seronegatif çocuklara (güçlü, orta) ve adolesanlara (güçlü, düşük), HKHN'den 24 ay sonra ve GVHH, immün-supresyon ve

hastalık relapsı olmaması ve son 8-11 ayda IVIG almamış olması koşullarıyla, 2 doz KKK aşısı önerilmektedir (6,7).

### **2.2.3.11. Su Çiçeği Aşısı**

Nakil sonrasındaki hastalarda su çiçeği (Varisella-VZV) enfeksiyonları yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Bu riskler seronegatif hastalarda su çiçeği enfeksiyonu ve seropozitif hastalarda zona ve postherpetik nevraljidir. Allojenik HKHN'den sonra 1 yıl antiviral (asiklovir/valasiklovir) profilaksi (GVHH'de daha fazla) verilmesi seropozitif hastalarda reaktivasyonu önlemek açısından birincil korumayı oluşturmaktadır (7).

Yalnızca canlı-atenue aşı olarak; tekli su çiçeği ya da kızamık-kızamıkçık-kabakulak-su çiçeği birlikte formları bulunmaktadır. Yoğun kemoterapi ya da HKHN sonrası, kemoterapi bitiminden 6 ay sonra dahi yapılan canlı su çiçeği aşısına bağlı yayılmacı VZV enfeksiyonları bildirilmiştir. HKHN sonrası 21-27 aylarda canlı su çiçeği aşısının uygulandığı 2 çalışmada aşının güvenli olduğu ve VZV enfeksiyonu riskini azalttığı gösterilmiştir (7).

Canlı su çiçeği aşısı, KKK aşısında önerilen koşullara (Seronegatif hastalara HKHN'den 24 ay sonra ve GVHH, immün-supresyon ve hastalık relapsı olmaması ve son 8-11 ayda IVIG almamış olması) (6,7) ek olarak CD4 hücre sayısı >200hücre/ml olması koşuluyla (6), 2 doz olarak önerilmektedir. Hastalara aşı sonrası 3 haftada, su çiçeği benzeri döküntü açısından takip önerilmeli, gerekli durumda antiviral tedavi başlanması düşünülmelidir (7).

Canlı atenue zoster aşısı ise, su çiçeği aşısından 14 kat fazla virüs içermekte ve tüm kılavuzlara göre HKHN alıcılarına kontrendikedir. Gelecekte su çiçeği alt ünite aşısının satışa sunulması ile inaktif aşının kullanıma girmesinin, canlı atenue aşının daha az kullanılmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

### **2.2.3.12. Endemik Bölgeye Seyahat Edildiğinde Uygulanan Aşılar**

Eğer aşı açısından bir kontrendikasyon varsa, hastanın o bölgeye seyahat etmemesi önerilmelidir. Aşılama HKHN alıcılarının dikkat etmesi gereken önlemlerden biridir. Benzer şekilde malarya için kemoprofilaksi, sivrisinek odaklı önlemler, turist ishalinden korunmak için besin güvenliği, özellikle varikonazol gibi

ışık duyarlılığına sebep olan tedavi alan kişilerde güneş maruziyetinden kaçınma gibi önlemler de alınmalıdır (5,35).

Kene kaynaklı ensefalit ve Japon ensefaliti aşıları; endemik bölgedeki aşı programlarına göre uygulanır. Yeterli bağışıklık yanıtı oluşması açısından, HKHN sonrası ne zaman uygulanması ile ilgili veri bulunmamaktadır (5,35).

Kuduz aşısı; inaktif aşıdır. HKHN alıcılarında aşının güvenliği, immünojenitesi, etkisi hakkında yeterli yayın bulunmamaktadır. Maruziyet öncesi kuduz aşısı HKHN sonrası 12-24 ay sonrasına kadar ertelenmelidir. Maruziyet sonrası uygulama insan kuduz Ig ile birlikte nakil sonrası ne zaman gerekli olursa uygulanmalıdır (5,35).

Sarı humma aşısı, sağlıklı bireylere de istenmeyen etkilere sebep olabilen zayıflatılmış canlı aşı olduğundan, yarar zarar oranı dikkatlice değerlendirilerek uygulanmalıdır. HKHN alıcılarına nakil sonrası ilk 1 yıl içinde endemik bölgeye seyahat etmemesi önerilmelidir. Dikkatlice seçilmiş nakil hastalarına (son 2 yıldır immünespresan kullanmayan, aktif GVHH olmayan, normal CD4 hücre sayısı ve IgG değerleri olan) nakil sonrası 3-9 (ortanca değeri) yıllarda aşı uygulanmış ve istenmeyen etki bildirilmemiştir (6,7).

İnaktif tifo aşısının, HKHN alıcılarına uygulanması ile ilgili, aşı güvenliği, immünojenitesi, etkisi hakkında yeterli kanıt düzeyinde bilgi bulunmadığı için rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Oral canlı tifo aşısı canlı atenue aşı olduğu için HKHN alıcılarına uygulanması kontrendikedir .

Kolera aşısının, HKHN alıcılarına uygulanması ile ilgili, aşı güvenliği, immünojenitesi ve etkisi hakkında yeterli kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır, Aşının uygulanması önerilmemektedir (5,35)

### **2.2.3.13. HKHN sonrası önerilmeyen aşılar**

BCG aşısı bağışıklığı baskılanmış bireylerde dissemine hastalık oluşturma riski nedeniyle, OPA aşısı parolitik polyomyelite neden olabileceğinden ve rotavirüs aşısı ise ciddi ishale sebep olabileceğinden kılavuzlarda HKHN sonrası uygulanması önerilmemektedir. (7,35). Intranazal influenza aşısı da HKHN sonrası uygulanması kontrendikedir.

#### **2.2.4. HKHN sonrası aşılama da bağışıklık yanıtı değerlendirmesi**

HKHN alıcılarında aşıların bir çoğu için aşı öncesi ve sonrası serolojik değerlendirme yapılması önerilmemektedir (35). Kızamık ve su çiçeği seronegatif olduğu bilinen hastalara aşılama öncesi seroloji bakıp sonucuna göre aşılama yapılması önerilmektedir. HKHN alıcıları için aşılama sonrası değerlendirme; ciddi HVHH varlığı ya da rituximab kullanımı gibi durumlarda şüpheli bağışıklık yanıtı oluşturabilecek durumlarda bakılması , pekiştirme dozu yapılması açısından önerilmektedir. Fakat uzun dönem koruyuculuğun takibi ve pekiştirme dozlarının gerekliliğinin değerlendirilebilmesi için bakılabilen aşıların antikör düzeylerinin belli aralıklarla ölçülmesi önerilmektedir. ECIL-7 ve EBMT-2019 el kitabına göre nakil sonrası 24 ve 48. ayda pnömokok, her 4-5 yılda bir Hepatit B, kızamık, tetanos, difteri ve nakil sonrası inaktif polio aşılamasına 10 yaşımdan küçük başlayanlar için çocuk felci açısından bağışıklık değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (7,35).

#### **2.2.5. HKHN alıcısı ile yakın temasta olan kişilerin aşılaması**

HKHN alıcısı ile yakın temasta olan aile üyeleri ve sağlık çalışanlarına ülkedeki genel aşı önerileri uygulanması, ek olarak her yıl inaktif influenza aşısı yapılması, su çiçeği seronegatif olan temas edecek kişilere, hazırlık rejimi başlamadan 1 ay önce ya da HKHN alıcısı ile temastan 42 gün (6 hafta) önce tamamlanmak üzere, 1 ay ara ile 2 doz su çiçeği aşısı uygulanması önerilmektedir. HKHN alıcısı ile temas edecek olan sağlık çalışanlarına kızamık seronegatif olmaları durumunda, KKK aşısı yapılması önerilmektedir.

KKK aşısı sonrası 7-28. günler arasında rubella virüsü nazofaringeal taşıyıcılığının olduğu; fakat bu yolla bulaşım, doğal hastalık geçirilmesine kıyasla daha az olduğu bilinmektedir (67). Bununla birlikte literatürde HKHN sonrası aşı olmamasına rağmen rubella virüsü aşı suşuna bağlı fulminan hepatit tablosu geliştiiği bildirilen 1 vaka bulunmaktadır (68). Temasta olacak kişilere KKK aşısı yapılırken bu bulgular göz önüne alınmalıdır. Eğer temas edecek kişiye canlı influenza aşısı yapıldıysa HKHN alıcıyla 7 gün temas etmemelidir.

Oral çocuk felci aşısı, immünsüpresif olan kişilerde paralitik poliyomiyelite neden olabileceğinden immünsüpresif kişi ile birlikte yaşayacak olanlara uygulanmamalıdır, uygulandıysa 4-6 hafta temastan kaçınılmalıdır (35).

Rotavirüs aşılama sonrası virüs 2-4 hafta gaita ile atılmaktadır. Aşılı kişilerden immünsüpresif kişilere geçiş olduğu kabul bilinmekle birlikte, temaslarda bildirilen semptomatik enfeksiyon vakası bulunmamaktadır. İmmüsupresif hastaların, Rotavirüs aşısı sonrası bebeğin bezi ile 4 hafta süre ile temas etmemesi önerilmektedir (6), bu nedenle HKHN alıcıları da Rotavirüs aşısı ile aşılanmış çocukları gaita ya da bezleriyle 4 hafta süre ile temas etmemesi önerilmektedir (35).

Yakın temaslara boğmaca aşısı ve hepatit A aşısı önerileri Ljungman ve ark. 2009'da yayınladıkları konsensus raporunda bulunmakla birlikte en son kılavuz olan ECIL 2017 önerilerinde yer almamaktadır (5,7,35).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın tipi ve örneklem seçimi

Bu retrospektif tipte kesitsel çalışma, Eylül 2018- Mart 2019 tarihleri arasında Bahçeşehir Üniversitesi (BAU) Göztepe Medical Park Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde yürütülmüştür.

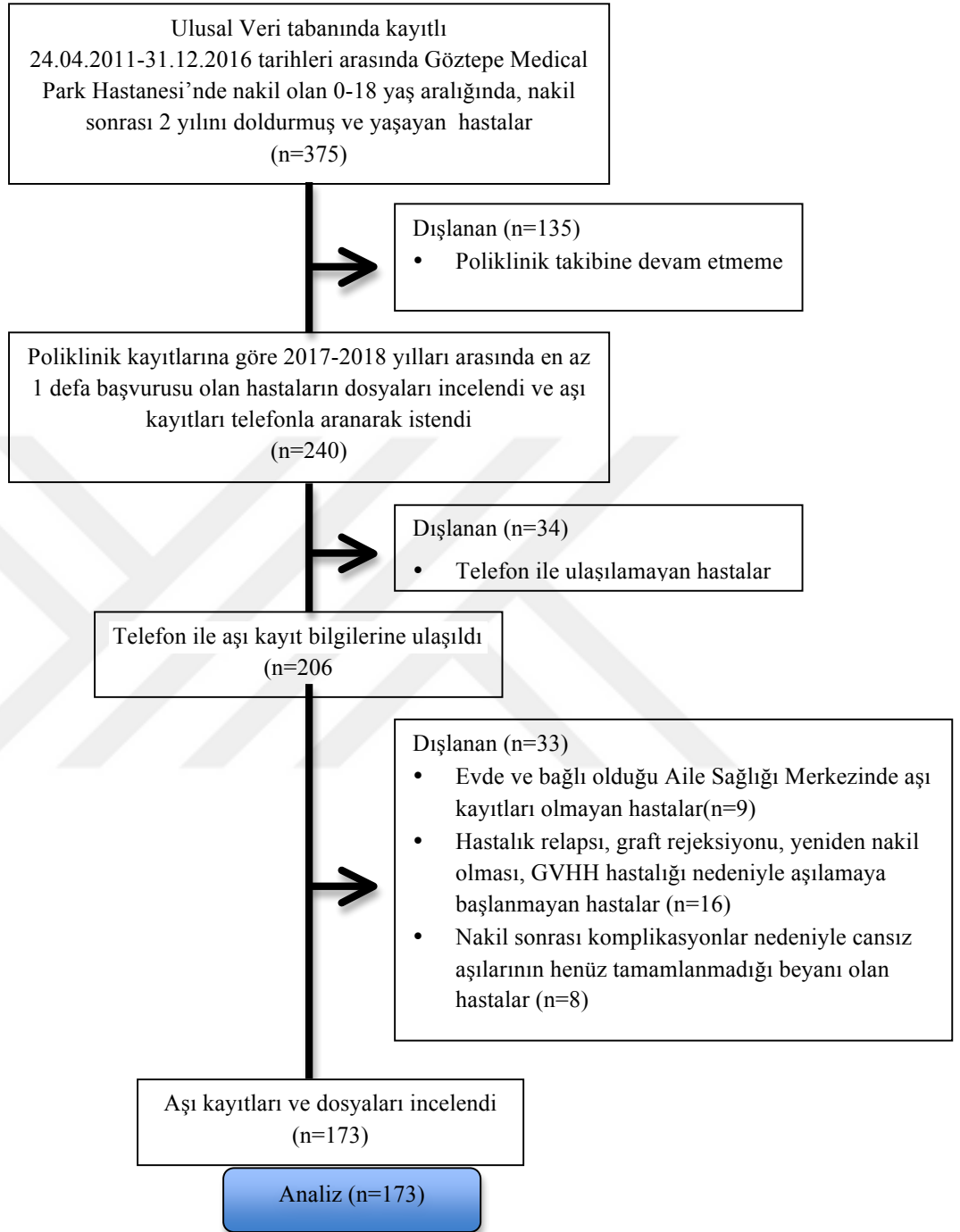
Çalışmanın amacına uygun olarak hazırlanan hasta formu, araştırmacı tarafından dosyalar taranarak doldurulmuştur. Araştırma arşivden dosyalar incelenerek yapıldığından gönüllü bilgilendirme onam formu oluşturulmamıştır. Dosyalarda aşı tarihi kayıtları olmayan hastaların aileleri telefon ile aranmıştır. Ailelerle birebir görüşülerek, ellerindeki kayıtlar ve bağlı oldukları aile sağlığı merkezi kayıtları istenmiş ve her hasta için tüm kayıtlar birlikte değerlendirilerek hasta formuna kaydedilmiştir (Ek-1).

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Akademik Kurulu ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Ek-2).

Türkiye Pediatrik Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Çalışma Grubu (Turkit) Ulusal Veri Tabanı'na kayıtlı; merkezin ilk nakil tarihi olan 25.04.2011 ile 31.12.2016 yılları arasında nakil olmuş, nakil sonrası 2 yılını doldurmuş ve halen yaşamakta olan 0-18 yaş aralığında 375 hasta belirlenmiştir. Bu hastalar içinden 2017-2018 yılları içinde en az 1 kez poliklinik takibine gelen, aile beyanına göre inaktif aşuları ya da tüm aşuları tamamlanmış olan ve aşı kayıtlarına ulaşılabilen 173 hasta çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Çalışmanın akış şeması şekil 3-1'de gösterilmiştir.

#### 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Çocukluk çağında (0-18 yaş) allojenik hematopoetik kök hücre nakli olması
2. Allojenik HKHN sonrası optimum koşullarda aşılmasının tamamlanma süresi olan 2 yılını doldurmuş olması ve aşularının tamamlandığı beyanı alınması
3. 2017-2018 yıllarında, en az bir kez poliklinik takibine devam etmesi
4. Aşı bilgilerine ulaşılmış olması



Şekil 3-1: Çalışmanın akış şeması

### 3.3. Hasta Formunun Oluşturulması

Hasta formu, HKHN sonrası immun yapılanmayı etkileyen durumları ve yapılan aşuların tarih ve dozları ile var olan aşı sonrası bağışıklık yanıtlarını değerlendirebilmek üzere oluşturuldu .

HKHN sonrası immun yapılanmayı etkileyen durumlar alıcı ilişkili faktörler, genetik faktörler, kullanılan hematopoetik kök hücre kaynağı ve nakil sonrası olaylar olmak üzere 4 başlık altında değerlendirildi (22).

#### 3.3.1. Alıcı ilişkili faktörler

Alıcı ilişkili faktörler için alıcının yaşı, cinsiyeti, nakil öncesi var olan birincil hastalık tanısı ve uygulanan hazırlık rejimi ve nakil tarihi kaydedildi.

EBMT tarafından önerilen HKHN endikasyonu oluşturan hastalık tanuları maligniteler, hemoglobinopatiler, immun yetmezlikler, kemik iliği yetersizlikleri, doğumsal metabolik hastalıklar olarak 5 grupta değerlendirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) gibi tüm hematolojik maligniteler, myelodisplastik sendrom (MDS) ve lenfomalar malign hastalıklar grubuna; talasemi majör, orak hücreli anemi hemoglobinopatiler grubuna; Fankoni Anemisi, Diamond Blackfan Anemisi, amegakaryositik trombositopeni, konjenital nötropeni gibi kalıtsal kemik iliği yetersizlik sendromları ve kazanılmış aplastik anemi kemik iliği yetersizlikleri grubuna; ağır kombine immun yetersizlik, T hücre yetersizlikleri, Wiskott-Aldrich Sendromu, Griselli Sendromu, ailevi lenfhistiyositoz, X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif hastalıklar immun yetmezlikler grubuna; lizozomal depo hastalıkları, osteopetrozis, mukopolisakkaridozlar, adrenolökodistrofi gibi ilerleyici metabolik hastalıklar da metabolik hastalıklar grubuna dahil edilmiştir (10).

Çalışmamızda, hazırlayıcı rejimler literatürle uyumlu olarak, Busulfan bazlı miyelo-ablatif rejim, TVI bazlı miyelo-ablatif rejim, azaltılmış yoğunlukta ve non-miyeloablatif rejim, ve hazırlayıcı rejim kullanılmadan olmak üzere dört grupta değerlendirildi. Akut GVHH'yi önlemek amacıyla kullanılan T hücre baskılayıcı antitimosit globülin (ATG) immun yapılanmayı etkilediği için, aşı sonrası bağışıklık durumları değerlendirilirken ATG kullanımı bu 4 grup dışında ayrıca incelendi (23).

### 3.3.2. Genetik faktörler

Genetik faktörler için, alıcı ile verici arasındaki genetik farklılıkların derecesini belirleyen donör tipleri kayıt edildi.

Donör tipleri, HLA doku grubu uyumlarına göre tam uyumlu kardeş donör, tam uyumlu akraba donör, tam uyumlu akraba dışı donör, 1 antijen uyumsuz akraba donör, 1 antijen uyumsuz akraba dışı donör ve haploidentik donör (En az bir haplotip uyumlu ancak 2 ya da daha fazla allel ya da antijen uyumsuzlukları olan akraba donör) olmasına göre sınıflandırıldı (17).

### 3.3.3. Kök hücre kaynağı

Kök hücre kaynakları; kemik iliği, kordon kanı ya da granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılarak mobilize edilmiş periferik kan olmak üzere 3 çeşittir. İçerdiği hücre sayısına göre bu kaynaklardan biri ya da birden fazlası kullanılabilir. Kök hücre kaynakları hasta formuna kemik iliği, kordon kanı, periferik kök hücre, kemik iliği + kordon kanı ve kemik iliği + periferik kök hücre olarak 5 grupta kaydedilmiştir.

### 3.3.4. Nakil sonrası olaylar

Nakil sonrası olaylar içinde; hastaların dosyalarından nakil sonrası takip süresi, aldığı bağışıklık baskılayıcı tedaviler ve süreleri, B hücre yeniden yapılanmasını göstermesi amacıyla Ig G değerinin ilk  $\geq 400$  mg/dl olduğu tarih, kimerizm durumu, akut ya da kronik GVH ve CMV reaktivasyonu varlığı değerlendirilmiş ve kayıt edilmiştir.

HKHN'de kullanılan hazırlayıcı rejim nedeniyle, nakil sonrası IgG değeri düşmektedir. IgG değeri 400 mg/dl'nin altına düştüğünde HSCT alıcılarına IVIG tedavisi verilmektedir. IVIG sonrası 21 gün geçtikten sonra IgG değeri 400 mg/dl'nin üzerinde olması immun yapılanmanın gerçekleştiğini ortaya koyan göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir (69). Çalışmamızda da nakil sonrası verilen IVIG tedavisinden 21 gün sonrasında Ig G değerlerinin 400 ve üzerine yükseldiği ilk tarihi değerlendirmeye alındı.

Kök hücre nakli sonrası hematopoez genotipinin araştırılması kimerizm analizi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda aşılama başladığı dönemdeki kimerizm durumu, literatürle uyumlu olarak, alıcının hematopoietik dokularında donör kaynaklı

hücrelerin  $>95\%$  bulunması “tam kimerizm”,  $5-95\%$  arasında bulunması ise “karma kimerizm”,  $<5\%$  bulunması “graft reddi” olmak üzere 3 sınıfta kayıt edildi (25,26).

### 3.3.5. Nakil Sonrası Yapılan Aşıların Değerlendirilmesi

Hastaların nakil sonrası aşı kayıtları değerlendirilirken, aşılama durumları (aşı programına uyumları) var olan kılavuzlar ve ülkemiz aşılama programı göz önüne alınarak Tablo 3-1’e göre belirlendi (5–7).

Tablo 3-1: Aşı Durumları Değerlendirme Tablosu

Aşı	Doz Sayısı	Yorum
KPA	3	
Hib	3	
DT/Td	3	
Boğmaca	3 ( $\leq 14y$ ) 1 ( $>14y$ )	Ülkemizde DaBT aşısı 14 yaşına kadar ruhsatlı olduğundan , 14 yaşına kadar 3 doz, $>14$ yaş itibari ile 1 doz Tdab uygulanması
IPV	3	
Hepatit B	3	
Hepatit A	2	
KKK	2	
Su çiçeği	2	
İnfluenza	1	En az 1 doz alması
PPA23	1	
Men ACWY	1	En az 1 doz alması

Aşı sonrası seroloji sonuçları her aşı için aşağıda belirtilen ilgili referans aralığına göre değerlendirildi.

- Anti-HBs antikor; Architect plus İ2000SR (Abbott, ABD) cihazıyla kemiluminesans immün assay yöntemiyle çalışılmış olup  $10\text{mIU/mL}$  üzerindeki değerler koruyucu olarak kabul edildi (70). Anti-HBc antikor pozitif olan hastalarda anti-HBs antikor geçirilmiş enfeksiyona bağlı yükselebileceğinden hepatit B aşısı sonrası serolojik durum analizlerine dahil edilmedi.

- Anti HAV Ig G antikor; ci8200 (Abbott, ABD) cihazıyla kemiluminesans immün assay yöntemiyle çalışılmış olup 1S/Co ve üzerindeki değerler koruyucu olarak kabul edildi.
- Kızamık Ig G antikor; Euroimmun Analyzer I cihazıyla ELISA yöntemiyle çalışılmış olup (71), referans aralıklarına göre; 200 mIU/mL altındaki değerler negatif, 200 mIU/mL ve 275 mIU/mL arası sınır değer, 275 mIU/mL üzeri seropozitif olarak kabul edildi.
- Kabakulak Ig G antikor; Euroimmun Analyzer I cihazıyla ELISA yöntemiyle çalışılmış olup (72), referans aralıklarına göre; 16 RU/mL altındaki değerler negatif, 16 RU/mL ve 22 RU/mL arası sınır değer, 22 RU/mL üzeri seropozitif olarak kabul edildi.
- Kızamıkçık Ig G antikor; birden fazla cihazla çalışılmış örnekler bulunmaktaydı. İ2000SR (Abbott, ABD) cihazıyla kemiluminesans immün assay yöntemiyle çalışılan örnekler için; 4.99 IU/mL üzerindeki değerler koruyucu olarak kabul edilirken, Abbott Architect i2000 cihazıyla kemiluminesans immün assay yöntemiyle çalışılan örnekler için referans aralıklarına göre 5 IU/mL altındaki değerler negatif, 5-9.99 IU/mL arası değerler sınır değer, 9.9 IU/mL ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Bazı hastalara yalnızca kızamıkçık Ig G aviditesi bakılmış olup, kızamıkçık Ig G avidite değerlendirilmesi, Euroimmun Analyzer I cihazı ile ELISA yöntemiyle çalışılmış olup, %40 altındaki değerler düşük avidite, %40 – 60 arası değerler sınır değer, %60 üzerindeki değerler yüksek avidite olarak yapıldı. Bakılan avidite değeri %40 altında olan hastaların eş zamanlı bakılan kızamıkçık Ig G antikor yoksa, koruyuculuk açısından değerlendirme yapılamayacağı için, bu hastalar kızamıkçık açısından immünolojik değerlendirme dışında bırakılarak, sınır ve yüksek avidite olarak sonuçlananlar seropozitif olarak kabul edildi (73).
- Su çiçeği Ig G antikor; Euroimmun Analyzer I cihazıyla ELISA yöntemiyle çalışılmış olup, referans aralıklarına göre; 80mIU/mL altındaki değerler negatif, 80 mIU/mL ve 109 mIU/mL arası sınır değer, 110 mIU/mL ve üzeri seropozitif olarak kabul edildi.
- Boğmaca Ig G antikor; Alegria (ORGENTEC Diagnostika) cihazıyla ELISA yöntemiyle çalışılan örnekler, referans aralıklarına göre; 50 IU/mL altındaki

değerler negatif, 50 IU/mL ve 120 IU/mL arası sınır değer, 120 IU/mL ve üzeri seropozitif olarak; Euroimmun cihazıyla Euroline Bordotella pertussis IgG ile immunblot (Western Blott) yöntemi ile bakılanlar için ise PT (pertussis toksini), FHA (filamentöz hemaglutinin antikoru) ve ACT (adenilat siklaz toksini) IgG antikorları bakılarak her antkor için negatif, sınırdan pozitif ve pozitif çıkan sonuçlar kabul edildi.

PT bordetella pertussis için özgün olan tek toksindir, FHA ile birlikte siliyer hücrelere bakterinin tutunmasını sağlar. Boğmaca enfeksiyonu sırasında oluşan, lenfositoz, paroksizmal öksürük nöbetleri gibi tabloların oluşumundan sorumludur. FHA, B.pertussis'in yüzeyinde yer alan bir proteindir. PT ile birlikte bakterinin kolonizasyonunun başlamasında rol alır. ACT ekstrasitoplazmik alana salgılanan, hemolizin enzimatik aktivitesine sahip bir toksindir. Fagositik hücrelerin etkinliğini azaltarak enfeksiyonun başlamasına yardımcı olur. Bu proteinlerden PT ve FHA aselüler boğmaca aşularının içinde yer almakta, ACT aşularının içinde yer almamaktadır(74).

Yapılan çeşitli çalışmalarda aşılama sonrası bakılan serolojik yanıt negatifliğinde tek doz aşı ile antikor düzeyinin koruyucu değerlere çıktığı gösterilmiş olup, bu durum aşıli çocuklarda immun bellek oluşumu desteklemektedir. Bu nedenle çalışmada ELISA yöntemiyle bakılan Kızamık Ig G, Kızamıkçık Ig G, Kabakulak Ig G, Su çiçeği Ig G, Boğmaca Ig G seroloji sonuçlarından sınır değerde olanlar pozitif (aşı koruyuculuğu vardır) grubuna dahil edilerek analizler yapıldı (71,72,75,76)

### **3.4. Çalışmanın Yürütüldüğü Birimin Özellikleri**

Çalışma, BAU Göztepe Medical Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü'ne bağlı Pediatrik Kök hücre Nakil Ünitesi'nde yürütülmüştür. EBMT akreditasyonu olan bu merkez aynı zamanda Türkiye Pediatrik Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Çalışma Grubu'na dahildir. Merkezde kök hücre nakillerinin yapıldığı 11 yataklı Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, nakil sonrası komplikasyonlarının ve devam eden tedavilerin takip edildiği 22 yataklı Çocuk Hematoloji Servisi ve ayaktan takiplerinin yapıldığı Çocuk Hematoloji Polikliniği bulunmaktadır. Kök hücre nakli yapılan hastalar, nakil kararı, kök hücre bulunması, nakil ve nakil sonrası gerçekleşen tüm süreç boyunca aynı dosya üzerinden takip edilmektedirler. Nakil sonrası engraftmanı gerçekleşen hastalar nakil ya da birincil hastalık ilişkili yatış gerektiren bir komplikasyon durumu yoksa ayaktan Çocuk Hematoloji Polikliniği'nden takip edilmektedir. Bu takipler özellikli bir

durum yoksa, ilk 3 ay her hafta, ikinci 3 ayda 15 günde bir, 6-12 aylar arasında ayda bir, nakil sonrası 12-24 ay arasında 3 ayda bir, 24-36 ay arasında 6 ayda bir ve 3. yıl itibari ile senelik şeklinde olmaktadır. Hastalar engrafmanı gerçekleştikten sonra enfeksiyon, CMV reaktivasyonu, akut GVHH, hemorajik sistit vb. nakil sonrası gelişen komplikasyon ya da transfüzyon ihtiyacı durumlarında Çocuk Hematoloji Servisi'nde takip ve tedavi edilmektedir ve bu süreç tamamlanınca ayaktan takip amacıyla Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne yönlendirilmektedir. Hastalar, aşı protokolleri verilerek yaşadıkları yere yakın olan aşılama ünitesine (Aile Sağlığı Merkezi, Üniversitelerin Sosyal Pediatri, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ya da Çocuk İmmunoloji Bilim Dallarına) yönlendirilmektedirler. Bu yönlendirme, inaktif aşıları için immünesupresif tedavi kesildikten sonra, canlı aşılar içinse nakil sonrası 2. yılı tamamlandıktan sonra lenfosit alt tipleri de değerlendirilerek CD4 hücre sayısı  $>200/ml$  ise yapılmaktadır (6). Ailelere, 2014 yılına kadar uluslararası konsensüs protokolüne göre hazırlanan, 2014 yılı sonrasında ise IDSA-2013 önerilerine göre hazırlanan aşı protokolü verilmektedir (5,6).

### **3.5. Verilerin değerlendirilmesi**

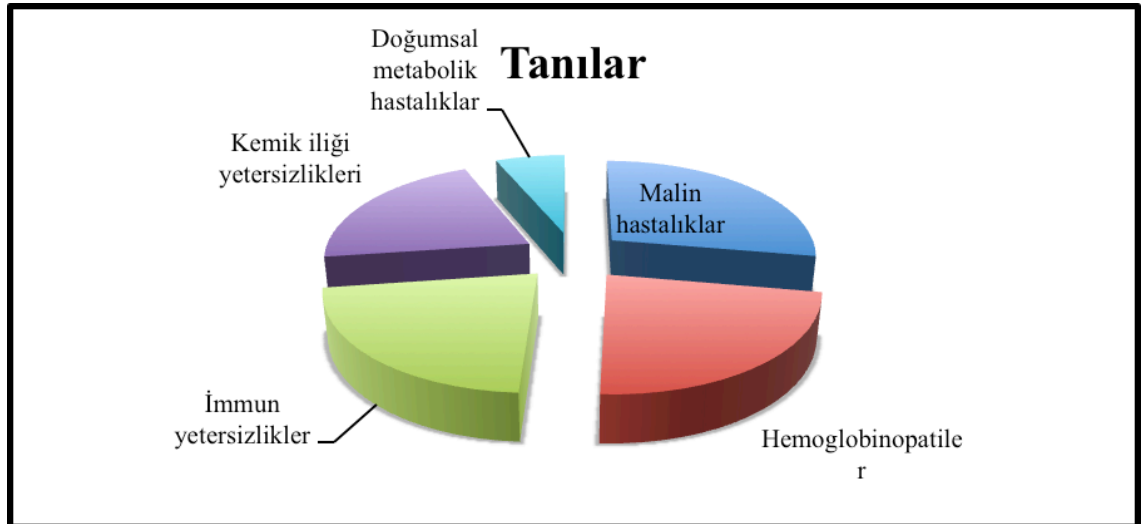
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılarak değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız Eylül 2018- Mart 2019 tarihleri arasında, BAU Göztepe Medical Park Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde yürütüldü. Türkiye Pediatrik Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Çalışma Grubu Ulusal Veri Tabanına kayıtlı, allojenik nakil sonrası 2 yılını doldurmuş olan ve 2017-2018 yılları içinde en az 1 kez poliklinik takibine gelen hastalardan; aile beyanına göre inaktif aşuları ya da tüm aşuları tamamlanmış olan ve aşı kayıtlarına ulaşılabilen 173 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

### 4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Değerlendirmeye alınan hastaların %37,6'sı (n=65) kız, %62,4'ü (n=108) erkekti. Nakil yaşları 10 gün ile 228 ay arasında değişmekte olup, ortanca değeri 70,4 aydır. Birincil tanıları incelendiğinde; %28'inin (n=48) malign hastalıklar, %22'sinin (n=39) hemoglobinopatiler, %22'sinin (n=38) immün yetersizlikler, %6'sının (n=11) doğumsal metabolik hastalıklar (inborn errors) ve %21'inin (n=37) kemik iliği yetersizlikleri grubunda olduğu saptandı (Şekil 4-1). Malign hastalıklardan en sık ALL (n=30), hemoglobinopatilerden talasemi majör (n=39), immün yetersizliklerden ise ağır kombine immün yetersizlik (n=11), kemik iliği yetersizliklerinden en sık aplastik anemi (n=11), doğumsal metabolik hastalıklardan ise osteopetrozis (n=6) en yüksek oranda nakil yapılan hastalıklardı.



Şekil 4-1: Birincil tanıların dağılımı

Hastaların %93,1'inin (n=161) ilk kök hücre nakli iken, %6,9'unun (n=12) en az ikinci kök hücre nakli idi. Nakil sonrası takip süreleri 24 ile 96 ay arasında değişmekte olup, ortanca takip süresi 49 ay olarak saptandı.

Donör özellikleri değerlendirildiğinde; hastaların %38,7'sinin (n=67) tam uyumlu kardeş, %8,7'sinin (n=15) tam uyumlu akraba, %28,3'ünün (n=49) tam uyumlu akraba dışı, %2,3'ünün (n=4) haploidentik, %1,8'inin (n=3) akraba 1Ag (-) ve %20,2'sinin (n=35) ise akraba dışı 1Ag (-) donörden nakil olduğu tespit edildi. Kök hücre kaynağı olarak %60,7'sinin (n=105) kemik iliği, %28,3'ünün (n=49) periferik kök hücre, %5,2'sinin (n=9) kordon kanı, %1,2'sinin (n=2) eş zamanlı kemik iliği ve periferik kök hücre, %4,6'sının (n=8) ise eş zamanlı kemik iliği ve kordon kanı alıcısı olduğu saptandı. Hastaların %4,0'ünde (n=7) hazırlık rejimi uygulanmazken; %72,9'una (n=126) busulfan bazlı miyeloablative, %5,8'ine (n=10) TVI bazlı miyeloablative, %17,3'üne (n=30) ise non-miyeloablative / RIC uygulanmış olduğu ve hastaların %75,1'inde (n=130) ATG kullanılmış olduğu saptandı. Akut GVHH %25,4 (n=44), kronik GVHH ise %8,7 (n=15) hastada tespit edildi. Hastaların %60,7'sinde (n=105) CMV reaktivasyonu saptandı.

HKHN sonrası IgG değerinin, IVIG'den bağımsız, normal sınırlarda saptanma süresi 0,6 ile 27,5 ay arasında değişmekle birlikte, ortanca değeri 3 aydı. Hastaların %54,9'u (n=95) nakil öncesi immünespresif tedavi almazken, %45,1'i (n=78) nakil öncesi birincil hastalık tedavisi ya da önceki nakilleri nedeniyle immünespresif tedavi almıştı.

HKHN yapıldıktan sonra her hasta için bir veya daha fazla immünespresif tedavi kullanılabilenekte, ilaca bağlı istenmeyen etkiler ya da akut GVHH gelişmesi gibi durumlarda ilaçlar takip süresince değişebilmektedir. Bu nedenle kullanılan immünespresif tedaviler ve süreleri tek tek değerlendirilmiş olup dağılımı Tablo 4-1'de gösterilmiştir. Ağır kombine immün yetmezlik tanısı olan 4 hastaya nakil sonrası takiplerinde immünespresif tedavi başlanmamıştı.

Tablo 4-1: İmmünesupresif Tedavi ve Sürelerinin Dağılımları

İmmünesupresif Tedavi		Süre
<b>Siklosporin A (ay) (n=156)</b>	Ortanca (Aralık)	6 (0,3-30)
	Ort±Ss	5,36±3,54
<b>Takrolimus (ay) (n=41)</b>	Ortanca (Aralık)	6,5 (0,3-46)
	Ort±Ss	7,27±7,39
<b>Mikofenolat mofetil (MMF) (ay) (n=31)</b>	Ortanca (Aralık)	6 (1,3-29)
	Ort±Ss	7,28±5,97
<b>Sirolimus (ay) (n=8)</b>	Ortanca (Aralık)	2 (0,3-20)
	Ort±Ss	4,29±6,46
<b>Ruxolitininib (ay) (n=1)</b>	Ortanca (Aralık)	7 (7-7)
	Ort±Ss	7,00±0
<b>Deksametazon (gün) (n=1)</b>	Ortanca (Aralık)	56 (56-56)
	Ort±Ss	56,00±0
<b>Metil prednizolon (gün) (n=83)</b>	Ortanca (Aralık)	99 (5-750)
	Ort±Ss	153,54±148,61
<b>Toplam İmmünesupresyon süresi* (ay)</b>	Ortanca (Aralık)	6,7 (0,9-45)
	Ort±Ss	8,74±7,33

\*Toplam immünesupresyon süresi, son immünesupresif tedavinin kesim tarihinden nakil tarihi çıkarılarak elde edilmiştir.

Hastalar HKHN sonrası 6. ay tamamlandığında inaktif aşılar için yönlendirilmesine rağmen yeniden aşılama başlanma zamanı 7 ay ile 59 ay arasında değişmekle birlikte ortanca değeri 15 ay olarak saptandı. Bu gecikmenin GVHH olan hastalardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Hastalar GVHH varlığına göre gruplandırıldığında, GVHH olmayan grupta aşı programına başlanma zamanı ortanca 14 ay (aralık:7-49 ay) olup, gecikmiş bulundu. Akut ya da kronik GVHH olan grupta ise bu süre ortanca 17 ay (aralık:8,5-59 ay) olup, GVHH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş bulundu (p=0,001).

Hastaların büyük kısmında, immünesupresif tedavi kesildikten sonra aşı uygulamasına başlandığı saptandı. İmmünesupresif kesimi ile aşılama başlangıcı arasındaki süre ortanca değeri 8 ay olduğu saptandı. İmmünesupresif tedavi kesimi ile aşı uygulama başlangıcı arasındaki sürelerin dağılımı Tablo 4-2’de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: İmmüsupresif tedavi kesimi ile aşılama başlangıcı arasındaki sürelerin dağılımı

İmmüsupresif kesimi ile ilk aşı arası süre (ay)	n (%)
İmmüsupresif tedavi alırken	10 (5,8)
<6 ay	33 (19,1)
6-12 ay	83 (48,0)
12-18 ay	30 (17,3)
18-24 ay	9 (5,2)
>24 ay	6 (3,5)

HKHN sonrası aşı uygulamasının başlanmasını geciktiren durumlardan kGVHH varlığı göz önüne alındığında, kGVHH olmayan grupta immüsupresif kesimi ile ilk aşı arasındaki süre ortanca değeri 8 ay, kGVHH olan grupta ise immüsupresif tedavi kesimi ile aşı uygulamasının başlaması arasındaki süre ortanca değeri 0,5 aydı. kGVHH varlığına göre gruplandırıldığında aşı uygulamaya başlanma süreleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ); HKHN sonrası aşı uygulamasına immüsupresif tedavi alırken başlanma durumu kronik GVHH olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksekti ( $p=0,001$ ). Kronik GVHH varlığına göre immüsupresyon kesimi ile aşı uygulamasının başlangıç sürelerinin değerlendirilmesi Tablo 4-3’de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Kronik GVHD Varlığına Göre İmmüsupresyon Kesimi ile Aşı Uygulamasının Başlangıç Sürelerinin Değerlendirmesi

		Toplam	Kronik GVHD		P
			kGVHH(-)	kGVHH(+)	
İmmün süpresif tedavi kesimi ile aşı uygulamasının başlanması arası süre* (ay)	Ortanca	(8,0)	(8,0)	(0,5)	<sup>a</sup> 0,005
	Aralık	(-31) - (129)	(-2,0) - (129,0)	(-31,0) - (14,0)	
İmmüsupresif sonrası aşı uygulaması	n (%)	160 (94,1)	153 (90,0)	7 (4,1)	<sup>b</sup> 0,001
İmmüsupresif alırken aşı uygulaması	n (%)	10 (5,9)	3 (1,8)	7 (4,1)	

\*İmmüsupresif Negatif değerler aşılamanın immune süpresyon kesiminden önce olduğunu göstermektedir.

<sup>b</sup>Fisher’s Exact Test

<sup>c</sup>Mann Whitney U Test

#### 4.2. Hastaların Aşılama Durumları

Aşı kayıt belgeleri incelendiğinde; aile beyanına göre inaktif aşularının tamamlandığını bildiren hastaların (n=173) yalnızca %5,2'sinin (n=9) inaktif aşularını, canlı aşularının tamamlandığını bildiren hastaların (n=131) ise %11,4'ünün (n=15) canlı aşularını tamamlamış olduğu saptandı. Tüm aşularını tamamlanmış olan yalnızca 1 hasta bulunmaktaydı. Aşı kayıtları incelendiğinde, hastaların %62,4'ü (n=108) polisakkarid pnömokok aşısı, %61,3'ü (n=106) konjuge meningokok aşısı ve %75,7'si (n=131) ise influenza aşısı yaptırmamıştı. En fazla eksikliğin görüldüğü bu üç aşı hariç tutulduğunda, inaktif aşular için aşularını tamamlanan hasta oranı (aşı programına uyum) %30 (n=52) olarak saptandı. HKHN sonrası aşılama önerileri 2014'te yayınlanan IDSA kılavuzuna kadar su çiçeği aşısını içermiyordu. Bu nedenle nakil sonrası 2 yılını IDSA kılavuzu yayınlandığı tarihlere kadar dolduran hastaların su çiçeği aşularını dahil edilmediğinde dahi canlı aşuların uyumu %13,7'e (n=18) yükselmekteydi. Aile beyanına göre inaktif aşularını tamamlanmış olan hastaların (n=173) aşı kayıtlarındaki inaktif aşular, önerilen aşı protokolüne göre tek tek değerlendirildiğinde;

- Hepatit B aşısı için, hastaların %78'i (n=135) tam doz aşılı iken, %19,1'i (n=33) eksik doz aşılı, %2,9'ü ise (n=5) aşısız idi.
- Hepatit A aşısı için, hastaların %82,1'i (n=142) tam doz aşılı iken, %13,3'ü (n=23) eksik doz aşılı, %4,6'sı (n=8) ise aşısız idi.
- Difteri ve tetanos aşularını için, hastaların %71,7'si (n=124) tam doz aşılı iken, %26'sı (n=45) eksik doz aşılı, %2,3'ü (n=4) aşısız idi.
- İnaktif çocuk felci (İPA) aşısı için, hastaların %70,5'i (n=122) tam doz, %29,5'i (n=51) eksik doz ya da aşısız idi.
- Ülkemizde DaBT aşısı fuhsatı 14 yaşına kadar olduğu için, boğmaca aşısı 14 yaşına kadar 3 doz, >14 yaş itibari ile 1 doz Tdab uygulanma durumunda tam doz olarak değerlendirildi. Yaşa göre uygulanması gereken boğmaca aşularını değerlendirildiğinde, hastaların %71,7'si (n=124) tam doz, %28,3'ü (n=49) eksik doz aşılı ya da aşısız idi.
- Pnömokok aşularını için; KPA aşısı, hastaların %50,3'üne (n=87) tam doz, %43,9'üne (n=76) eksik doz yapılmış olup, %5,8'ine (n=10) yapılmamıştı. PPA aşısı ise hastaların %37,6'sına (n=65) en az 1 doz yapılmış olup, %62,4'üne (n=108) uygulanmamıştı.

- Meningokok (MenACWY) aşısı için, hastaların %38,7'sinin (n=67) en az 1 doz aşılı, %61,3'ünün (n=106) ise aşısız olduğu saptandı. MenB aşısı, verilerin toplandığı süreçte Türkiye'de yeni ruhsat almış olduğundan hiç bir hasta bu aşığı yaptırmamıştı.
- İnfluenza aşısına ilişkin, hastaların %75,7'sinde (n=131) aşı kaydı bulunmazken, %24,3'ünde (n=42) en az 1 doz uygulandığı kayıtlı idi.
- Hib aşısı; hastaların %48,6'inde (n=84) tam doz, %29,5'ine (n=51) eksik doz uygulanmış olup; %22'sine (n=38) uygulanmamıştı.

Aşı kayıtlarındaki canlı aşılar değerlendirildiğinde; ailelere verilen aşı protokollerinde yapılması önerilmeyen BCG ve OPA aşılarının bazı hastalara uygulanmış olduğu saptandı. Tüm hastaların %1,7'sine (n=3) HKHN sonrası BCG aşısı uygulandığı saptandı. BCG uygulanan hastaların aile öyküsünde istenmeyen etkiye rastlanmadı. OPA aşısı ise, 15 hastaya 1 doz, 6 hastaya 2 doz, 1 hastaya 3 doz olmak üzere; toplamda hastaların %12,71'ine (n=22) uygulanmıştı. OPA uygulanma zamanı, HKHN sonrası 13,3 ile 57,5 ay arasında değişmekte olup, ortalama 27±11 ay idi. OPA uygulanan hastaların öyküsünde istenmeyen etkiye rastlanmadı.

Aile beyanına göre canlı aşıları tamamlanmış olan hastaların (n=131), aşı kayıtlarındaki canlı aşılar, önerilen aşı protokolüne göre tek tek değerlendirildiğinde;

- KKK aşısı için, hastaların %21,4'si (n=28) tam doz aşılı iken, %76,3'ü (n=100) 1 doz aşılı, %2,3'si (n=3) ise aşısız idi.
- Suçiçeği aşısı için, hastaların %13'i (n=17) tam doz aşılı iken, %75,6'sı (n=99) 1 doz aşılı, %8,4'ü (n=11) aşısız idi.

#### **4.3. Hastaların Aşı Sonrası Serolojik Durumlarının Değerlendirilmesi**

Hastaların bakılmış olan hepatit B (n=130), hepatit A (n=146), boğmaca (n=122) aşıları sonrası serolojik durumlarının, doz sayısı ve aşı sonrası değerlendirme zamanına göre dağılımları Tablo 4-4'de gösterilmiştir. Anti-HBc antikoru pozitif olan hastalarda geçirilmiş enfeksiyona bağlı anti-HBs antikoru yükselebileceğinden; hepatit B aşısı sonrası seroloji değerlendirmesine, anti-Hbc değeri pozitif olan 4 hasta dahil edilmedi. Bu 4 hastadan 1 tanesi hepatit B aşısı ile tam doz aşılı, 2 tanesi 1 doz aşılı, 1 tanesi aşısız idi.

Tablo 4-4: Hepatit B, Hepatit A ve Boğmaca Aşılı Sonrası Serolojik Durumlarının Doz Sayısı ve Aşı Sonrası Değerlendirme Zamanına Göre Dağılımları

Seroloji	Yapılan aşı doz sayısı	≤6 ay n (%)	7-12 ay n (%)	13-24 ay n (%)	>24 ay n (%)
<b>Hepatit B (n=130)</b>					
Negatif (n=15)	1 doz	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)
	2 doz	-	-	2 (66,7)	1 (33,3)
	3 doz	-	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
Pozitif (n=115)	1 doz	-	-	-	7 (100)
	2 doz	-	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,8)
	3 doz	10 (10,5)	19 (20,0)	29 (30,5)	37 (38,9)
<b>Hepatit A (n=146)</b>					
Negatif (n=12)	1 doz	-	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
	2 doz	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
Pozitif (n=134)	1 doz	1 (6,3)	-	7 (43,8)	8 (50,0)
	2 doz	15 (12,7)	21 (17,8)	32 (27,1)	50 (42,4)
<b>Boğmaca (n=122)</b>					
Negatif (n=12)	Eksik doz aşılı	0	-	1 (25,0)	3 (75,0)
	Tam doz aşılı	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	3 (37,5)
Pozitif (n=110)	Eksik doz aşılı	2 (8)	1 (4)	5 (20)	17 (68)
	Tam doz aşılı	16 (18,8)	23 (27,1)	22 (25,9)	24 (28,2)

Ülkemizde 14 yaşına kadar DaBT uygulanabilmekte, 14 yaşından sonra Tdab uygulanmaktadır. Hastaların yaşına göre tam doz boğmaca aşısı uygulanan hastaların, %81,5'ine (n=101) DaBT, %18,5'üne (n=23) Tdab uygulanmıştır. Yaşına göre boğmaca aşılı olan 124 hastanın 90'ına boğmaca alt grup antikorları bakılmış olup, aşı antijen içeriğine göre değerlendirildiğinde ACT antikor pozitiflik oranı Tdab ile aşılanan hastalarda DaBT ile aşılanarlara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,034). Aşı antijen içeriğine göre bakılan antikor alt gruplarının dağılımı ise Tablo 4-5'de, gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Aşıları Tamamlanan Hastaların Aşı Antijen İçeriğine Göre Boğmaca Antikor Alt Gruplarının Dağılımı

	<b>DaBT</b>		<b>Tdab</b>		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	<b>p<sup>b</sup></b>
<b>Boğmaca IgG</b>	6 (7,8)	71 (92,2)	0	13 (100)	<b>0,587</b>
<b>PT</b>	22 (28,6)	55 (65,4)	6 (46,2)	7 (53,8)	<b>0,214</b>
<b>FHA</b>	9 (11,7)	68 (88,3)	3 (23,1)	10(76,9)	<b>0,370</b>
<b>ACT</b>	21 (27,3)	56 (72,7)	0	13 (100)	<b>0,034</b>

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Hastaların bakılmış olan kızamık (n=126), kızamıkçık (n=102), kabakulak (109) ve su çiçeği (n=101) aşıları sonrası serolojik durumlarının, doz sayısı ve aşı sonrası değerlendirme zamanına göre dağılımları Tablo 4-6'de gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Aşılı Sonrası Serolojik Durumlarının Doz Sayısı ve Aşı Sonrası Değerlendirme Zamanına Göre Dağılımları

Seroloji	Yapılan aşı doz sayısı	≤6 ay n (%)	7-12 ay n (%)	13-24 ay n (%)	>24 ay n (%)
<b>Kızamık (n=126)</b>					
Negatif (n=13)	1 doz	2 (22,2)	2 (22,2)	1 (11,1)	4 (44,4)
	2 doz	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	-
Pozitif (n=103)	1 doz	17 (20,7)	13 (15,9)	21 (25,6)	31 (37,8)
	2 doz	6 (28,6)	6 (28,6)	3 (14,3)	6 (28,6)
<b>Kızamıkçık (n=102)</b>					
Negatif (n=8)	1 doz	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	-
	2 doz	-	-	1 (50,0)	1 (50,0)
Pozitif (n=94)	1 doz	15 (20,5)	10 (13,7)	16 (21,9)	32 (43,8)
	2 doz	7 (33,3)	7 (33,3)	3 (14,3)	4 (19,0)
<b>Kabakulak (n=109)</b>					
Negatif (n=40)	1 doz	8 (22,9)	7 (20,0)	8 (22,9)	12 (34,3)
	2 doz	-	-	2 (40,0)	3 (60,0)
Pozitif (n=69)	1 doz	11 (22,0)	6 (12,0)	12 (24,0)	21 (42,0)
	2 doz	7 (36,8)	7 (36,8)	2 (10,5)	3 (15,8)
<b>Suçiçeği (n=101)</b>					
Negatif (n=18)	Eksik doz aşı	2 (13,3)	3 (20,0)	5 (33,3)	5 (33,3)
	Tam doz aşı	-	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Pozitif (n=83)	Eksik doz aşı	17 (23,9)	10 (14,1)	14 (19,7)	30 (42,3)
	Tam doz aşı	5 (41,7)	5 (41,7)	1 (8,3)	1 (8,3)

Hastaların bakılmış olan hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılı serolojik durumları, aşı dozlarının tamamlanma durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Aşı dozlarının tamamlanma durumunun aşı sonrası serolojik duruma etkisi g Tablo 4-7’de gösterilmektedir.

Tablo 4-7: Hepatit B, Hepatit A, Boğmaca, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Aşı Dozlarının Tamamlanma Durumunun Aşı Sonrası Serolojik Duruma Etkisi

Aşı Sonrası Serolojik Durum	Aşı Dozları		<sup>b</sup> p	
	Tam doz n (%)	Eksik doz n (%)		
Hepatit B serolojisi	Negatif	10 (9,52)	5 (20)	<b>0,132</b>
	Pozitif	95 (90,48)	20 (80)	
Hepatit A serolojisi	Negatif	8 (6,3)	4 (20)	<b>0,062</b>
	Pozitif	118 (93,7)	16 (80)	
Kızamık serolojisi	Negatif	3 (12,5)	9 (9,9)	<b>0,477</b>
	Pozitif	21 (87,5)	82 (90,1)	
Kızamıkçık serolojisi	Negatif	2 (8,7)	6 (7,5)	<b>0,571</b>
	Pozitif	21 (91,3)	74 (92,5)	
Kabakulak serolojisi	Negatif	5 (20,8)	35 (41,2)	<b>0,053</b>
	Pozitif	19 (79,2)	50 (58,8)	
Boğmaca serolojisi	Negatif	8 (8,8)	5 (15,2)	<b>0,329</b>
	Pozitif	83 (91,2)	28 (84,8)	
Suçiçeği serolojisi	Negatif	3 (20)	15 (17,4)	<b>0,527</b>
	Pozitif	12 (80)	71 (82,6)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

#### 4.4. Aşı Kayıtlarına Göre Aşuları Tamamlanan Hastalarda HKHN Sonrası İmmün Yapılanmayı Etkileyen Faktörlerin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Etkisi

Aşı kayıtlarına göre aşuları tamamlanan hastaların, hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşularına karşı serolojik durumları, cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Cinsiyete göre aşı sonrası serolojik durum değerlendirmeleri Tablo 4-8'da gösterilmektedir.

Tablo 4-8: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Cinsiyete Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Cinsiyet		<sup>b</sup> p
		Kız n(%)	Erkek n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (7,9)	7 (10,4)	<b>0,745</b>
	<b>Pozitif</b>	35 (92,1)	60 (89,6)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5 (10,6)	3 (3,8)	<b>0,148</b>
	<b>Pozitif</b>	42 (89,4)	76 (96,2)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	2 (11,8)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	15 (88,2)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	1 (6,3)	<b>0,526</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	15 (93,8)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	4 (23,5)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	13 (76,5)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (2,9)	7 (12,3)	<b>0,250</b>
	<b>Pozitif</b>	33 (97,1)	50 (87,7)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	3 (25,0)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	3 (100)	9 (75,0)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Aşıları tamamlanan hastaların hepatit B, hepatit A, boğmaca ve kabakulak aşıları bağışıklık yanıtlarının nakil yaşı ortalamaları karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı seroloji sonucu negatif çıkan gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Yaşa Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		n	Yaş (ay)		°p
			Ortanca (Aralık)	Ort±Ss	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	10	71,6 (11,8-169,5)	75,41±57,85	<b>0,904</b>
	<b>Pozitif</b>	95	69,5 (1,2-228,4)	75,45±57,10	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8	88,6 (17,2-200,3)	102,94±61,93	<b>0,250</b>
	<b>Pozitif</b>	118	70,3 (1,9-228,4)	78,96±59,58	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	69,1 (18,8-84,3)	57,40±34,27	-
	<b>Pozitif</b>	21	73,2 (6,6-228,4)	78,39±61,30	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	2	58,3 (57-59,6)	58,32±1,86	-
	<b>Pozitif</b>	21	73,2 (6,6-228,4)	75,78±61,98	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5	57 (17,2-110,3)	52,59±38,05	<b>0,455</b>
	<b>Pozitif</b>	19	76,4 (6,6-228,4)	81,86±62,12	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8	90,9 (4,7-215,4)	88,71±76,93	<b>0,441</b>
	<b>Pozitif</b>	83	53,4 (1,5-202,2)	63,19±52,27	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	59,6 (17,2-98,2)	58,34±40,48	-
	<b>Pozitif</b>	12	103,7 (6,6-228,4)	114,36±64,30	

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

°Mann Whitney U Test

Aşıları tamamlanan hastaların hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşıları sonrası seropozitiflik oranı tanılara göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte ( $p>0,05$ ), kızamık aşısı sonrası seropozitiflik oranı hemoglobinopatiler grubunda, malign hastalıklar, kemik iliği ve bağışıklık yetmezliği gruplarına göre daha düşük saptandı ( $p=0,022$ ). Tanı gruplarına göre aşı bağışıklık yanıtları Tablo 4-10'de gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Tanı Gruplarına Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Tanı Grupları					d p
		Malign Hastalıklar	Hemoglobinopatiler	İmmün yetmezlikler	Doğumsal Metabolik Hastalıklar	Kemik iliği Yetmezlikleri	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (3,3)	2 (9,1)	4 (16,0)	0 (0)	3 (13,6)	<b>0,511</b>
	<b>Pozitif</b>	29 (96,7)	20 (90,9)	21 (84,0)	6 (100)	19 (86,4)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	4 (11,4)	1 (3,7)	1 (3,8)	0 (0)	2 (6,9)	<b>0,747</b>
	<b>Pozitif</b>	31 (88,6)	26 (96,3)	25 (96,2)	9 (100)	27 (93,1)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	3 (50,0)	0 (0)	-	0 (0)	<b>0,022</b>
	<b>Pozitif</b>	7 (100)	3 (50,0)	9 (100)	-	2 (100)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	-	0 (0)	<b>0,574</b>
	<b>Pozitif</b>	5 (83,3)	5 (83,3)	9 (100)	-	2 (100)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (28,6)	2 (33,3)	1 (11,1)	-	0 (0)	<b>0,650</b>
	<b>Pozitif</b>	5 (71,4)	4 (66,7)	8 (88,9)	-	2 (100)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	4 (20,0)	1 (5,0)	2 (7,7)	1 (20,0)	0 (0)	<b>0,145</b>
	<b>Pozitif</b>	16 (80,0)	19 (95,0)	24 (92,3)	4 (80,0)	20 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (20,0)	0 (0)	1 (20,0)	-	1 (50,0)	<b>0,829</b>
	<b>Pozitif</b>	4 (80,0)	3 (100)	4 (80,0)	-	1 (50,0)	

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

Aşıları tamamlanan hastalar nakil özelliklerine göre değerlendirildiğinde;

Hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşıları bağışıklık yanıtları, kök hücre çeşidine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kök hücre gruplarına göre aşı bağışıklık yanıtları Tablo 4-11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Kök Hücre Çeşitlerine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Kök Hücre Çeşidi					<sup>d</sup> p
		Kİ n(%)	PKH n(%)	KK n(%)	Kİ+PKH n(%)	Kİ+KK n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	Negatif	6 (9,2)	4 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>0,857</b>
	Pozitif	59 (90,8)	24 (85,7)	6 (100)	2 (100)	4 (100)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	Negatif	6 (8,1)	2 (5,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>0,881</b>
	Pozitif	68 (91,9)	37 (94,9)	6 (100)	2 (100)	5 (100)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	Negatif	3 (16,7)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	<b>1,000</b>
	Pozitif	15 (83,3)	4 (100)	-	1 (100)	1 (100)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	Negatif	1 (5,9)	1 (25,0)	-	0 (0)	0 (0)	<b>0,462</b>
	Pozitif	16 (94,1)	3 (75,0)	-	1 (100)	1 (100)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	Negatif	4 (22,2)	1 (25,0)	-	0 (0)	0 (0)	<b>1,000</b>
	Pozitif	14 (77,8)	3 (75,0)	-	1 (100)	1 (100)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	Negatif	2 (3,5)	5 (19,2)	1 (25,0)	0 (0)	0 (0)	<b>0,069</b>
	Pozitif	55 (96,5)	21 (80,8)	3 (75,0)	2 (100)	2 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	Negatif	2 (22,2)	1 (20,0)	-	0 (0)	-	<b>1,000</b>
	Pozitif	7 (77,8)	4 (80,0)	-	1 (100)	-	

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

Hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılarının bağışıklık yanıtları, hazırlık rejimi protokollerine göre karşılaştırıldığında, koruyuculuk açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), hazırlık rejimi protokollerine göre aşı bağışıklık yanıtları değerlendirilmesi Tablo 4-12’de gösterilmektedir.

Tablo 4-12: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Hazırlık Rejimi Protokollerine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Nakil protokolü				p
		Hazırlık rejimi yok	Busulfan bazlı myeloablative	TBI bazlı myeloablative	Non-myeloablative / RIC	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (33,3)	7 (8,9)	0 (0)	2 (13,3)	<sup>d</sup> <b>0,301</b>
	<b>Pozitif</b>	2 (66,7)	72 (91,1)	8 (100)	13 (86,7)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	4 (4,4)	2 (25,0)	2 (9,5)	<sup>d</sup> <b>0,103</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (100)	87 (95,6)	6 (75,0)	19 (90,5)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	<sup>d</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	1 (100)	16 (84,2)	1 (100)	3 (100)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	2 (10,5)	-	0 (0)	<sup>d</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	1 (100)	17 (89,5)	-	3 (100)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	4 (21,1)	1 (100)	0 (0)	<sup>d</sup> <b>0,455</b>
	<b>Pozitif</b>	1 (100)	15 (78,9)	0 (0)	3 (100)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	5 (7,7)	2 (40,0)	1 (7,1)	<sup>d</sup> <b>0,128</b>
	<b>Pozitif</b>	7 (100)	60 (92,3)	3 (60,0)	13 (92,9)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	-	3 (21,4)	-	0 (0)	<sup>b</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	-	11 (78,6)	-	1 (100)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

Hastaların aldığı hazırlık rejimi protokolleri, içerdikleri alkilleyici ajanlara göre kategorize edildiğinde kızamık IgG antikorları negatiflik oranı 3 ajanı (busulfan, siklofosfamid ve thiotepa) birlikte alan grupta diğer gruplara göre daha yüksek saptandı (p=0,011). Hazırlık rejimindeki alkilleyici ajan içeriğine göre aşılama sonrası seroloji değerlendirmelerinin dağılımı tablo 4-13'de gösterilmiştir. HKHN hazırlık rejiminde 3 ajanın birlikte kullanıldığı tanı grubu olan talasemiler hemoglobinopatiler grubunda yer almaktadır. Yapılan analizlerde bu tanı grubunda kızamık antikoru negatiflik oranı benzer şekilde yüksek çıkmıştır (Tablo 4-13). Yalnızca aşıları tamamlanan hemoglobinopati grubu, kullanılan alkilleyici ajanlara göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p=1,000).

Tablo 4-13: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Alınan Hazırlık Rejimindeki Alkilleyici Ajan İçeriğine Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Nakil protokolü*				p
		Diğer n (%)	B+C n (%)	B+T n (%)	B+C+T n (%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	7 (14,6)	0	1 (6,7)	2 (11,8)	<b><sup>d</sup>0,301</b>
	<b>Pozitif</b>	41(85,4)	25 (100)	14 (93,3)	15 (88,2)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5 (8,8)	2 (6,5)	1 (12,5)	0	<b><sup>d</sup>0,680</b>
	<b>Pozitif</b>	52 (91,2)	29 (93,5)	17 (87,5)	20 (100)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	0	0	3 (60)	<b><sup>d</sup>0,011</b>
	<b>Pozitif</b>	13 (100)	4 (100)	2 (100)	2 (40)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	1 (25)	1 (50)	0	<b><sup>d</sup>0,059</b>
	<b>Pozitif</b>	12 (100)	3 (75)	1 (50)	5 (100)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (15,4)	1 (25)	1 (50)	1 (20)	<b><sup>d</sup>0,455</b>
	<b>Pozitif</b>	11 (84,6)	3 (75)	1 (50)	4 (40)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	4 (9,3)	1 (6,7)	3 (20)	0	<b><sup>d</sup>0,781</b>
	<b>Pozitif</b>	39 (90,7)	14 (93,3)	12 (80)	18 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	0	2 (100)	0	<b><sup>d</sup>0,059</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	3 (100)	0	3 (100)	

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*B: Busulfan, C:siklofosamid, T:thiotepa

Nakil protokolünde ATG kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında; hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılarının bağışıklık yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ), ATG kullanımına göre immünolojik durum değerlendirilmesi Tablo 4-14'de gösterilmektedir.

Tablo 4-14: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Nakil protokolünde ATG Varlığına Göre Aşı Bağışıklık Durumu Değerlendirilmesi

		ATG* durumu		<sup>b</sup> p
		ATG (-) n(%)	ATG (+) n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (7,7)	8 (10,1)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	24 (92,3)	71 (89,9)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (3,2)	7 (7,4)	<b>0,678</b>
	<b>Pozitif</b>	30 (96,8)	88 (92,6)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (25,0)	2 (10,0)	<b>0,437</b>
	<b>Pozitif</b>	3 (75,0)	18 (90,0)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (25,0)	1 (5,3)	<b>0,324</b>
	<b>Pozitif</b>	3 (75,0)	18 (94,7)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (50,0)	3 (15,0)	<b>0,179</b>
	<b>Pozitif</b>	2 (50,0)	17 (85,0)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (4,5)	7 (10,1)	<b>0,674</b>
	<b>Pozitif</b>	21 (95,5)	62 (89,9)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (50,0)	2 (15,4)	<b>0,371</b>
	<b>Pozitif</b>	1 (50,0)	11 (84,6)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

\*ATG: Anti-Timosit Globulin

Hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılarının bağışıklık yanıtları, akut GVHH varlığına göre karşılaştırıldığında, akut GVHH geçiren ve geçirmeyen hastaların serolojik yanıtları arasında koruyuculuk açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde Hepatit B, Hepatit A, boğmaca aşılarının bağışıklık yanıtları, kronik GVHH varlığına göre karşılaştırıldığında, kronik GVHH geçiren ve geçmeyen hastaların serolojik yanıtları arasında koruyuculuk açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kronik GVHD olan grupta kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği seroloji sonuçlarına ulaşamadığından, bu aşilar için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Akut ve kronik GVHH varlığına göre immünolojik durum değerlendirmesi Tablo 4-15'de gösterilmiştir.

Tablo 4-15: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Akut GVHH ve Kronik GVHH Varlığına Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Akut GVHH		<sup>b</sup> p	Kronik GVHH		<sup>b</sup> p
		Akut GVHD (-) n(%)	Akut GVHD (+) n(%)		Kronik GVHD (-) n(%)	Kronik GVHD (+) n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	6 (7,7)	4 (14,8)	<b>0,276</b>	8 (8,6)	2 (16,7)	<b>0,320</b>
	<b>Pozitif</b>	72 (92,3)	23 (85,2)		85 (91,4)	10 (83,3)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5 (5,3)	3 (9,7)	<b>0,405</b>	7 (6,1)	1 (9,1)	<b>0,529</b>
	<b>Pozitif</b>	90 (94,7)	28 (90,3)		108 (93,9)	10 (90,9)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (16,7)	0 (0)	<b>0,546</b>	3 (12,5)	-	-
	<b>Pozitif</b>	15 (83,3)	6 (100)		21 (87,5)	-	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (11,8)	0 (0)	<b>1,000</b>	2 (8,7)	-	-
	<b>Pozitif</b>	15 (88,2)	6 (100)		21 (91,3)	-	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5 (27,8)	0 (0)	<b>0,280</b>	5 (20,8)	-	-
	<b>Pozitif</b>	13 (72,2)	6 (100)		19 (79,2)	-	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	7 (10,9)	1 (3,7)	<b>0,428</b>	8 (9,9)	0 (0)	<b>0,591</b>
	<b>Pozitif</b>	57 (89,1)	26 (96,3)		73 (90,1)	10 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (27,3)	0 (0)	<b>0,516</b>	3 (20,0)	-	-
	<b>Pozitif</b>	8 (72,7)	4 (100)		12 (80,0)	-	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Hastaların CMV reaktivasyon durumuna göre hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılarının bağışıklık yanıtları, karşılaştırıldığında, CMV reaktivasyonu olan ve olmayan grupların serolojik yanıtları arasında koruyuculuk açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). CMV reaktivasyonu varlığına göre serolojik değerlendirme Tablo 4-16'de gösterilmiştir.

Tablo 4-16: Aşıları Tamamlanan Hastalarda CMV Varlığına Göre Aşı Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		CMV durumu		<sup>b</sup> p
		CMV (-) n(%)	CMV (+) n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (7,1)	7 (11,1)	<b>0,736</b>
	<b>Pozitif</b>	39 (92,9)	56 (89,9)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (5,7)	5 (6,8)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	50 (94,3)	68 (93,2)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (28,6)	1 (5,9)	<b>0,194</b>
	<b>Pozitif</b>	5 (71,4)	16 (94,1)	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	1 (6,3)	<b>0,526</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	15 (93,8)	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (14,3)	4 (23,5)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	6 (85,7)	13 (76,5)	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (9,7)	5 (8,3)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	28 (90,3)	55 (91,7)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0 (0)	3 (27,3)	<b>0,516</b>
	<b>Pozitif</b>	4 (100)	8 (72,7)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Hastaların aşıların başlandığı tarihteki kimerizm durumuna göre Hepatit B, Hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşıları sonrası serolojik durumları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4-17).

Tablo 4-17: Aşıları Tamamlanan Hastalarda Kimerizme Göre Aşı Sonrası Serolojik Durumun Değerlendirmesi

		Kimerizm			P
		Tam kimerizm n(%)	Mixed kimerizm n(%)	Graft reddi n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	9 (10,3)	1 (6,7)	0 (0)	<sup>d</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	78 (89,7)	14 (93,3)	2 (100)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8 (7,4)	0 (0)	0 (0)	<sup>d</sup> <b>0,641</b>
	<b>Pozitif</b>	100 (92,6)	15 (100)	2 (100)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1 (5,0)	2 (50,0)	-	<sup>b</sup> <b>0,061</b>
	<b>Pozitif</b>	19 (95,0)	2 (50,0)	-	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (10,5)	0 (0)	-	<sup>b</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	17 (89,5)	4 (100)	-	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	4 (20,0)	1 (25,0)	-	<sup>b</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	16 (80,0)	3 (75,0)	-	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8 (11)	0 (0)	0 (0)	<sup>d</sup> <b>0,453</b>
	<b>Pozitif</b>	65 (89)	16 (100)	2 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (23,1)	0 (0)	-	<sup>b</sup> <b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	10 (76,9)	2 (100)	-	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

HKHN sonrası kullanılan immünsüpresif tedavinin aşı bağımsızlık yanıtına etkisi her bir ilaç için ayrı değerlendirilmiştir. Hepatit B, hepatit A ve boğmaca aşıları sonrası bakılan seroloji durumuna göre kullanılan siklosporin A süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği aşıları için seroloji gruplarında kişi sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Aşı bağımsızlık yanıtına göre Siklosporin A süreleri dağılımları Tablo 4-18'de gösterilmiştir.

Tablo 4-18: Siklosporin A Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması

		n	Siklosporin A (ay)		°p
			Ortanca (Aralık)	Ort±Ss	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	9	6,8 (1-9,3)	6,06±3,06	<b>0,179</b>
	<b>Pozitif</b>	89	6 (0,3-30)	5,39±4,07	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	7	6,5 (1-14)	6,39±4,00	<b>0,419</b>
	<b>Pozitif</b>	107	6 (0,5-22)	5,25±2,93	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	2	6 (6-6)	6,00±0	-
	<b>Pozitif</b>	19	5 (0,5-8)	4,44±2,77	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	2	7 (6,5-7,5)	7,00±0,71	-
	<b>Pozitif</b>	18	5,5 (0,5-8)	4,35±2,75	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	4	5,3 (1-7,5)	4,75±2,90	-
	<b>Pozitif</b>	17	6 (0,5-8)	4,55±2,70	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	7	6 (3-8)	5,71±1,70	<b>0,315</b>
	<b>Pozitif</b>	75	6 (0,3-30)	4,98±4,06	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	7,5 (1-7,5)	5,33±3,75	-
	<b>Pozitif</b>	10	6 (1-7)	4,70±2,21	

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

°Mann Whitney U Test

Aşı sonrası bakılan seroloji durumuna göre kullanılan takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) süreleri karşılaştırmasının istatistiksel değerlendirmesi, seroloji gruplarında kişi sayıları yetersiz olduğundan yapılamadı, dağılımlar sırasıyla Tablo 4-19 ve Tablo 4-20'de gösterilmektedir.

Tablo 4-19: Takrolimus Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması

		Takrolimus (ay)		
		n	Ortanca (Aralık)	Ort±Ss
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2	7,9 (7,5-8,3)	7,90±0,57
	<b>Pozitif</b>	24	6,5 (0,3-46)	7,89±9,20
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3	5,5 (1,5-7,5)	4,83±3,06
	<b>Pozitif</b>	24	6,5 (0,3-20,5)	6,83±4,43
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1	6,5	6,50±0
	<b>Pozitif</b>	6	7 (4,3-9)	6,88±1,56
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	7	6,5 (4,3-9)	6,83±1,43
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2	7 (6,5-7,5)	7,00±0,71
	<b>Pozitif</b>	5	6,5 (4,3-9)	6,76±1,71
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	25	7,5 (0,3-46)	8,92±8,91
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	1	7,5	7,50±0
	<b>Pozitif</b>	3	4,3 (3-6,5)	4,6±1,77

Tablo 4-20: MMF Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırılması

		MMF (ay)		
		n	Ortanca (Aralık)	Ort±Ss
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	4	12,3 (5-29)	14,63±10,19
	<b>Pozitif</b>	19	5 (1,3-20)	6,70±5,02
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2	4,5 (4-5)	4,50±0,71
	<b>Pozitif</b>	22	5,8 (1,3-29)	7,40±6,42
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	4	5,3 (3,3-13)	6,69±4,32
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	4	5,3 (3,3-13)	6,69±4,32
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	4	5,3 (3,3-13)	6,69±4,32
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	20	5 (1,3-29)	7,66±7,07
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	0	-	-
	<b>Pozitif</b>	3	5 (3,3-5,5)	4,58±1,18

Hepatit B aşısı sonrası seroloji durumuna göre kullanılan prednizolon süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği aşıları için seroloji gruplarında kişi sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Aşı sonrası serolojik duruma göre prednizolon süreleri dağılımları Tablo 4-21’de gösterilmiştir.

Tablo 4-21: Prednizolon Tedavi Süresinin Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Karşılaştırması

		n	Predenol (gün)		°p
			Ortanca (Aralık)	Ort±Ss	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	6	171 (28-320)	169,33±123,31	<b>0,989</b>
	<b>Pozitif</b>	46	111 (5-584)	173,93±154,30	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	183 (80-321)	194,67±120,92	-
	<b>Pozitif</b>	55	103 (15-750)	157,42±154,5	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	0	-	-	-
	<b>Pozitif</b>	8	105,5 (19-420)	170,63±157,93	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	0	-	-	-
	<b>Pozitif</b>	8	105,5 (19-420)	170,63±157,93	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	0	-	-	-
	<b>Pozitif</b>	8	105,5 (19-420)	170,63±157,93	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5	60 (28-208)	92,2±70,99	<b>0,249</b>
	<b>Pozitif</b>	40	161 (15-750)	211,40±183,95	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	0	-	-	-
	<b>Pozitif</b>	4	112 (57-224)	126,25±71,34	

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

°Mann Whitney U Test

Kronik GVHH tanısı olan hastalarda fotoferez tedavisi alma durumu değerlendirildiğinde; fotoferez alan ve almayan hastalar arasında hepatit B, hepatit A, boğmaca ve su çiçeği aşı bağışıklık yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fotoferez alan grupta kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seroloji sonuçlarına ulaşamadığından bağışıklık yanıtları açısından istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Aşıları tamamlanan hastalarda aşı sonrası serolojik durumun fotoferez alımına göre karşılaştırması Tablo 4-22’de gösterilmiştir.

Tablo 4-22: Aşı Sonrası Serolojik Durumun Fotoferaz Alımına Göre Karşılaştırması

		Fotoferaz durumu		<sup>b</sup> p
		Fotoferaz (-) n(%)	Fotoferaz (+) n(%)	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8 (8,2)	2 (25,0)	<b>0,168</b>
	<b>Pozitif</b>	89 (91,8)	6 (75,0)	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	7 (5,9)	1 (12,5)	<b>0,418</b>
	<b>Pozitif</b>	111 (94,1)	7 (87,5)	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (12,5)	-	-
	<b>Pozitif</b>	21 (87,5)	-	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	2 (8,7)	-	-
	<b>Pozitif</b>	21 (91,3)	-	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5 (20,8)	-	-
	<b>Pozitif</b>	19 (79,2)	-	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8 (9,4)	0 (0)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	77 (90,6)	6 (100)	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	3 (21,4)	0 (0)	<b>1,000</b>
	<b>Pozitif</b>	11 (78,6)	1 (100)	

<sup>b</sup>Fisher's Exact Test

Hepatit B, Hepatit A ve boğmaca ve kabakulak aşıları sonrası serolojik durumlarına göre toplam immünsüpresif tedavi alım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği aşıları için seroloji gruplarında kişi sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 4-23). İstatistiksel anlamlılık saptanamadığından kesme noktası belirlenememiştir.

Tablo 4-23: Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre Toplam İmmüsupresif Tedavi Alım Süresi Karşılaştırması

Aşı Sonrası Seroloji		n	İmmüsupresyon süresi* (ay)		<sup>c</sup> p
			Ortanca (Aralık)	Ort±Ss	
Hepatit B	Negatif	10	8,7 (1-20,5)	9,93±6,14	<b>0,321</b>
	Pozitif	93	6,6 (2,2-45)	9,44±8,54	
Hepatit A	Negatif	8	7,7 (4,2-14,3)	8,83±3,59	<b>0,158</b>
	Pozitif	117	6,4 (0,9-44,6)	8,73±7,67	
Kızamık	•Negatif	3	6,5 (6,3-6,8)	6,53±0,27	-
	Pozitif	21	7 (0,9-17,9)	7,44±3,72	
Kızamıkçık	•Negatif	2	6,5 (6,5-6,5)	6,48±0,02	-
	Pozitif	21	7 (0,9-17,9)	7,57±3,64	
Kabakulak	Negatif	5	6,5 (4-8,4)	6,38±1,56	<b>0,546</b>
	Pozitif	19	7 (0,9-17,9)	7,58±3,82	
Boğmaca	Negatif	8	6 (3-7,8)	5,59±1,94	<b>0,143</b>
	Pozitif	81	6,6 (0,9-45)	9,77±9,10	
Suçiçeği	•Negatif	3	7,6 (6,5-8,4)	7,50±0,97	-
	Pozitif	12	6,7 (3,1-10,5)	7,11±2,07	

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

\*İmmüsupresyon süresi immüsupresif tedavi kesim tarihinden nakil tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır.

<sup>c</sup>Mann Whitney U Test

HKHN sonrası IgG değerlerinin alınan IVIG tedavisinden bağımsız olarak, normale dönme süresi hesaplandı. IgG normale dönme süresi ortalamaları, hepatit B, hepatit A, boğmaca ve kabakulak aşıları sonrası serolojik duruma göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Aşı sonrası serolojik duruma göre toplam IgG değerlerinin normale dönme süreleri dağılımları Tablo 4-24'de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık saptanamadığından kesme noktası belirlenememiştir.

Tablo 4-24: Aşı Sonrası Serolojik Duruma Göre IgG Değerlerinin Normale Dönme Süreleri Karşılaştırması

		n	IgG normale dönme süresi* (ay)		°p
			Ortanca (Aralık)	Ort±Ss	
<b>Hepatit B serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	9	3,8 (1,6-16,3)	4,84±4,5	<b>0,519</b>
	<b>Pozitif</b>	90	3,2 (0,6-26,2)	4,65±4,77	
<b>Hepatit A serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8	4,4 (1,9-9,8)	4,4±2,53	<b>0,485</b>
	<b>Pozitif</b>	114	3,4 (0,7-27,5)	4,96±5,13	
<b>Kızamık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	2,2 (1,5-7,4)	3,69±3,23	-
	<b>Pozitif</b>	21	2,6 (1,4-19,2)	4,48±4,79	
<b>Kızamıkçık serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	2	2,4 (1,9-2,8)	2,37±0,66	-
	<b>Pozitif</b>	21	2,6 (1,4-19,2)	4,57±4,86	
<b>Kabakulak serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	5	4,1 (1,9-7,4)	4,15±2,09	<b>0,241</b>
	<b>Pozitif</b>	19	2,2 (1,4-19,2)	4,44±5,08	
<b>Boğmaca serolojisi</b>	<b>Negatif</b>	8	3,3 (1,4-26,2)	8,5±9,77	<b>0,692</b>
	<b>Pozitif</b>	79	3,4 (0,6-22,8)	4,56±4,20	
<b>Suçiçeği serolojisi</b>	<b>•Negatif</b>	3	4,1 (2,8-8)	4,98±2,67	-
	<b>Pozitif</b>	12	2,1 (1,4-7,6)	3,23±2,14	

•Gruptaki kişi sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

\*HKHN sonrası verilen IVIG tedavisinden 21 gün sonrasında Ig G değerlerinin 400 ve üzerine yükseldiği ilk tarihten nakil tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır.

°Mann Whitney U Test

#### 4.5. Aşı İle Önlenebilen Hastalıklar

Aşı ile önlenebilir hastalıklar değerlendirildiğinde, Hastaların %7,5'inde (n=13) nakil sonrası zona ya da su çiçeği öyküsü olduğu saptandı. Nakil sonrası hastalığın görülme zamanı ortanca değeri 9,65 aydı (min-max=2,8ay - 33,23 ay). Hastaların %9,2'sinde (n=16) influenza ve %3,5'inde (n=6) rotavirus enfeksiyonu geçirme öyküsüne rastlandı. Bu sonuçlar yalnızca nakil yapılan hastanenin dosya ve laboratuvar kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışmamızda aşı ile önlenebilen hastalıklar açısından yapılan değerlendirme, farklı hastane başvurularını kapsamadığı için gerçek sonuçları yansıtmamaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda, nakil sonrası yeniden aşılama oranlarının saptanması ve immun yapılanmayı etkileyen faktörlerin aşısı sonrası immun yanıt ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanan bu tez çalışmasında hastaların, aşılama programına başlanma zamanının önerilere göre daha geç olduğu, aşılama programına uyumu ve tam aşılama oranlarının düşük olduğu saptandı.

HKHN sonrası önerilen aşısı programı, farklı sayılarda doz ve doz aralıkları olan çok sayıda aşısı içeren kompleks bir programdır. Nakil sonrası ortaya çıkabilen komplikasyonlar gibi aşısı programına uyum ve takibi zorlaştıran durumlar, aşılama programında aksaklıklara yol açmaktadır.

HKHN sonrası aşılama programına başlama süresi aşılarla göre değişmekle birlikte inaktif aşılar için nakil sonrası 6. ay (KPA, Hib ve influenza aşıları için kılavuzlara göre değişmekle birlikte 3. ay kadar erken olabilmektedir), KKK ve su çiçeği aşıları için ise 24. aydır (5–7). HKHN sonrası yeniden aşılama programında en sık karşılaşılan sorunlar aşıların gecikmesi ya da atlanması durumlarıdır (77–79). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da nakil sonrası inaktif aşılama başlangıç zamanı gecikmiş (ortanca=15 ay, min-mak:7-59 ay) bulundu. GVHH olan hastalarda, aşılama programı başlangıcı, olmayanlara göre daha geç olduğu saptandı ( $p=0,001$ ). Şu ana kadar yayınlanan prospektif çalışmalarda inaktif aşıların uygulanmasına bağlı GVHH alevlenmesi olduğunu gösteren bir kanıt bulunamamıştır. Kılavuzlarda GVHH olan hastalarda canlı aşılar dışında, aşılama programının ertelenmesi önerilmemektedir (5,7). Bununla birlikte Kronik GVHH’de Uluslararası Klinik Uygulama Konferansı, aşılamanın daha etkin olabilmesi için, GVHH hastaları kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak  $>0,5\text{mg/kg}$  prednizon ya da 3 ajanlı kombinasyon tedavisi alıyorsa, prednizon dozu  $<0,5\text{mg/kg}$  olana ya da 2 ajanlı tedaviye düşene kadar aşılamanın ertelenmesini önermekle birlikte her durumda aşılamanın 3 aydan uzun süre ertelenmesi önerilmemektedir (39). Buna rağmen literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da, yalnızca canlı aşılarla değil, inaktif aşılarla da gecikme olduğu gösterilmiştir (36).

HKHN alıcılarında takip süreleri aşılama programının tamamlanması açısından uygun olmasına (ortanca takip süresi=49 ay) rağmen, aşısı kartları değerlendirildiğinde;

aile beyanına göre inaktif aşılarının tamamlandığı bildirilen hastaların yalnızca %5,2'sinin inaktif aşılarını tamamlamış olduğu, canlı aşılarının tamamlandığı bildirilen hastaların ise %11,45'inin canlı aşılarının tamamlanmış olduğu saptandı. Tüm aşıları tamamlanmış olan yalnızca 1 hasta bulunmaktaydı. HKHN sonrası aşılama önerileri 2014'te yayınlanan IDSA kılavuzuna kadar su çiçeği aşısını içermiyordu. Bu nedenle nakil sonrası 2 yılını IDSA kılavuzu yayımlandığı tarihlere kadar dolduran hastaların su çiçeği aşıları dahil edilmediğinde dahi canlı aşıların uyumu %13,7'e (n=18) çıkmaktaydı. Polisakkarid pnömokok, konjuge meningokok ve influenza aşıları en fazla eksikliğin görüldüğü aşıları [İlgili aşı için kaydı olmayan hasta oranları sırasıyla; %62,4 (n=108), %61,3 (n=106) ve %75,7 (n=131)olarak saptandı]. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü'nün "Risk Grubu Aşılamaları" önerisinin yakın tarihte (27.05.2016) yürürlüğe girmesi ve bu aşıların her daim ulaşılabilir olmaması bu eksikliğin nedenini oluşturabilir (42,43). Özellikle influenza aşısı her sene uygulanması gereken bir aşı iken, influenza aşı kaydı olan hastalarda 1 ya da 2 defa uygulandığı, her sezonda doz tekrarı yapılmadığı saptandı. Canlı aşılarından su çiçeği aşısı 2014'de yayınlanan IDSA kılavuzundan sonra HKHN sonrası önerilere eklenmiş olup öncesinde isteğe bağlı olarak önerilmekte idi (5,6). Bu üç aşı çıkarıldığında, aşı uyumu inaktif aşılar için %30 (n=52) olarak saptandı ve sonuçlar Gouveia-Alves'in çalışmasıyla benzer şekilde canlı aşıların tamamlanma durumuna kıyasla daha yüksek bulundu (78).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) 2018 yılı raporuna göre yaşamının 12-23 ayındaki bebeklerin %67'sinin, 24-35 aylık olanların %50'sinin aile beyanı ya da aşı kartı değerlendirmesine göre, yaşına uygun aşıları aldığı saptanmış olup, aşılanma bilgisi değerlendirildiğinde aile beyanı oranı düşük (sırasıyla %8 ve %13) olarak bulunmuştur (80). Çalışmamızda da TNSA-2018 verilerine benzer şekilde ailelerin çocuklarının aşılanma durumları hakkındaki bilgileri düşüktü. Ailelerin aşı uygulaması ile ilgili bilgi düzeyleri aşılanma programlarına uyumu da etkileyebilmektedir.

Silva ve ark. 2017 yılında Brezilya'da yaptıkları, nakil sonrası aşı uyumu ve aşılanma programının zorluklarını araştırdıkları çalışmalarında, aşı programı önceden başlamış olan ve yeni başlayıp yakın takibe alınan 2 grubu karşılaştırmıştır. HKHN sonrası aşılanma programındaki sorunların; takibe uyumsuzluk, iletişim zorluğu ve yönlendirmelerin yanlış anlaşılması gibi durumlarla hasta kaynaklı, tıbbi bir gerekçe

olmadan aşının geciktirilmesi, immünsupresif tedaviye, GVHH'e ya da diğer komplikasyonlara bağlı olarak aşının ertelenmesi gibi durumlarla HKHN ünitesi kaynaklı ya da eğitimsiz/deneyimsiz sağlık çalışanı olması, endikasyonu olan aşının merkez tarafından uygulanmaması, hastanın sağlık çalışanının takibinde uyumsuzluk algısı ve önerilmeyen bir aşının uygulanması ile hastada risk oluşturması gibi durumlarla aşılama merkezi kaynaklı olabildiği bildirilmiştir (77). Bahsedilen aşılama merkezi kaynaklı risklerden olan, önerilmeyen bir aşının uygulanması durumu (BCG ve OPA) bizim çalışmamızda da saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların HKHN sonrası takipleri İstanbul'daki nakil merkezinden olmakla birlikte aşılama programı uygulaması kendi yaşadıkları şehirlerde yapılmaktaydı, aşılama çizelgesinin nakil kurumundan verilmesi fakat aşılama merkezlerinin ve aşı takiplerinin farklı bölgelerde ve kurumlardan yapıyor olması, aşı programına uyumsuzluğunu bir ölçüde açıklayabilmekle birlikte uyumsuzluğun nedenine yönelik ayrıntılı bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda aşı kayıtları incelenen hastaların %1,7'sine (n=3) HKHN sonrası BCG aşısı uygulandığı saptandı. BCG aşısı yapılan çocukların hiç birinde aşı ilişkili istenmeyen etkiye rastlanmadı. DSÖ 2018'de yayınladığı BCG pozisyon bildirisinde yüksek tüberküloz oranına sahip olan ülkelerde doğan ya da yüksek risk grubunda olan bebeklere doğumda BCG aşısı yapılmasını önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 tüberküloz raporunda belirttiği yüksek tüberküloz oranına sahip ülkeler arasında Türkiye yer almamaktadır (81,82). Yüksek tüberküloz oranına sahip olmayan ülkede doğan ve yüksek risk grubunda olmayan bebekler için doğumdan sonraki bir zamana ertelenebileceği ya da etkili bir sürveyans takip sistemi ile yalnızca belli risk gruplarına uygulanabileceği önerilmektedir. Ülkemiz Ulusal Aşı Programında BCG aşısı 2. ayda uygulanmaktadır. Aynı bildiride özel gruplar ve aşının kontrendike olduğu gruplardan bahsedilirken, immünsupresif tedavi alan hastalardan bahsedilmekte fakat HKHN alıcılarından bahsedilmemektedir. HKHN sonrasında tüberküloz hastalığı riski, ömür boyu immünsupresif tedavi alınmadığı için solid organ transplantasyonuna göre 10 kat daha düşük olduğu, nakil olacak hastalar için asıl risk faktörünün yüksek endemik bölgede yaşanması olduğu vurgulanmaktadır (83). Bir kaynakta nakillerin sıklıkla yapıldığı ülkelerde tüberküloz sıklığının düşük olması nedeniyle, HKHN sonrası güvenli BCG aşılması ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığı, bu nedenle yüksek tüberküloz oranı olan ülkede (yılıda >40/100000 kişi) yaşama ya da seyahate gitme

durumu yok ise ve nakil sonrası immün yeniden yapılanması tamamlanmadıysa ve aktif kronik GVHH durumu varsa, BCG aşısı uygulamasından kaçınılması gerekliliği, bahsedilen kriterler uygun olduğunda ve hastada BCG aşısı gerekliliği söz konusu olduğunda, transplantasyon ya da immünoloji doktoru konsültasyonu ile yapımına karar verilmesi (84) vurgulanmakla birlikte genel kılavuzlarda HKHN alıcılarına BCG aşısı önerilmemektedir (5–7).

Oral çocuk felci aşısı (OPA) HKHN alıcılarına paralitik polyomiyelite neden olabileceği için önerilmemektedir. Bu komplikasyon aşı sonrası SCID hastalarında gösterilmekle birlikte HKHN alıcılarında bildirilmemiştir (7). Literatürde HKHN sonrası OPA aşısının uygulandığını bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte bir tanesi Türkiye’den olmak üzere OPA uygulandıktan sonra primer bağışıklık yetmezliği tanılı, aşı ilişkili çocuk felci virüsü (Vaccine Derived Polio Virus - VDPV) ile enfekte olan ve HKHN yapılan bir kaç vaka bildirimini yayımlanmıştır. Bu hastalar nakil öncesinde IVIG tedavisi almasına rağmen gaitada VDPV atılımı devam ettiği görülmüş, VDPV atılımının, nakil sonrası 3 ile 7 hafta arasında sonlandığı bildirilmiştir (85,86). Nakil sonrası VDPV atılımının sonlanmasında; nakil sonrası bağışıklık hücrelerinin yenilenmeye başlaması, sitokin sinyalizasyon yollarının ve hücre aracılı sitotoksitenin iyileşmesi gibi doğal bağışıklık mekanizmaları ve edinsel bağışıklık mekanizmalarının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Fakat edinsel bağışıklık mekanizmaları yeniden yapılanmasının geç olması ve yapılan IVIG tedavileri ile atılımın sonlanmaması çelişki yaratmaktadır. Verilen IVIG tedavisi mukozal etki göstermemektedir, mukozal Ig etkisinin gösterildiği bir çalışmada, erişkin bir hipogamaglobulinemi hastasına Ig A’dan zengin anne sütü verildiği sürece gaita VPVD atılımında azalma olduğu, fakat anne sütü alımı sonlandıktan sonra virüs atılımının önceki değerlere geri döndüğü gösterilmiştir (87). Ülkemiz 2002’de “Polio’dan Arındırılmış Bölge” sertifikası almıştır, bununla birlikte polyomiyelitten arındırılmış durumunu sürdürebilmek amacı ile Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında inaktif polio aşısının yanında, 6. ve 18. aylarda OPA aşısı uygulanmaktadır (88,89). Çalışmamızda hastaların %8,7’sine (n=15) 1 doz, %3,4’üne (n=6) 2 doz ve %0,6’sına (n=1) ise 3 doz olmak üzere nakil sonrası toplamda hastaların %12,7’sine (n=22) OPA aşısı uygulandığı saptandı. OPA aşısı verileri, Aile Sağlığı Merkezi kayıtlarıyla ve ailelere çocuğuna ağızdan aşı uygulandı mı sorusuna verilen evet yanıtı ile konfirme edildi. Nakil sonrası

OPA uygulama süreleri 13,3 ile 57,5 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $26,97 \pm 11,08$  ay idi. Hastaların hiçbirinde paralitık polyomyelit bulgusuna rastlanmadı.

Çalışmamızda aşı sonrası hepatit B, hepatit A, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşıları tamamlandıktan sonra bakılan IgG antikor düzeyleri değerlendirildi. Bakılan antikor sonuçlarının pozitif olması koruyuculuk anlamına gelmemekle birlikte, negatif olması da koruyuculuğun olmadığını göstermemektedir. Bununla birlikte sonuçların sağlıklı bireylerle karşılaştırılabilir olması nakil sonrası immun yetmezlik süresinin geçici olduğunu ve hastaların yeniden aşılama sonrası yeterli antikor tepkisi oluşturabildiğini göstermektedir (78).

Gouveia-Alves ve ark. in 2018'de yayınladığı çalışmada tüm aşı tipleri için seropozitiflik oranı tam aşıllarda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da inaktif aşılar için benzer şekilde seropozitiflik oranları, tam aşıllarda daha yüksek olma eğilimindeyken istatistiksel farklılık gösterilemedi. Canlı aşılar için, kabakulak dışındaki canlı aşıllarda seropozitiflik oranları eksik doz uygulaması sonrasında tam doz uygulananlara benzerdi. Kabakulak aşısı için seropozitiflik oranı inaktif aşıllardaki gibi tam aşıllarda daha yüksek görünse de istatistiksel farklılık izlenmedi. Çalışmamızda eksik doz aşılananlarda, tam doz aşılananlara benzer seropozitifliklerin izlenmesi, grubumuzda aşılama programına geç başlanılmış olması ve bu sayede immun yapılanmanın daha iyi yanıt oluşturması ile ilişkili olabilir.

Aşı sonrası bakılan antikor sonuçları, immun yapılanmayı etkileyebilecek faktörlere (cinsiyete, yaşa, tanı gruplarına, kök hücre çeşitlerine, nakil protokolüne, ATG alma durumuna, Ig G normal değerlere ulaşma süresine, akut ve kronik GVHH varlığına, CMV reaktivasyonu durumuna, aşıların yapıldığı dönemdeki kimerizm durumuna, CsA ve prednol kullanım sürelerine, toplam immüsupresif tedavi alma süresine, fotoferez alma durumuna) göre değerlendirildi ve her aşı için ayrı başlıklar altında tartışıldı.

### **5.1. Hepatit B Aşısı**

Tam doz (3 doz) Hepatit B aşısı sonrası seropozitiflik oranı; sağlıklı çocuklarda %95'in üzerinde (75,90), HKHN yapılan çocuklarda ise %73 ile %79,2 arasında bildirilmiştir (78,91). Bizim çalışmamızda seropozitiflik oranı %90,47 saptandı. Bu oran sağlıklı çocuklardan düşük olmakla birlikte literatürdeki HKHN alıcıları seropozitiflik oranlarına göre yüksekti. Hepatit B seroloji değerlendirmesine anti-Hbc pozitif olan 4

hasta dahil edilmedi. Hepatit B aşısı bağışıklık yanıtları immun yapılanmayı etkileyebilecek faktörlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gouveia-Alves ve ark. ın çalışmasında da immun yapılanmayı etkileyen faktörlere göre seropozitiflik açısından anlamlı farklılık olmamakla birlikte Jaffe ve ark. ın yaptığı çalışmada hepatit B bağışıklık yanıtının kronik GVHH varlığında olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (78,91).

## 5.2. Hepatit A Aşısı

Hepatit A aşısı tek doz uygulamada dahi yüksek immünojeniteye sahip olmakla birlikte, sağlıklı çocuklarda 2 doz aşılama sonrası seropozitiflik oranı %94-100 olarak bildirilmiştir (92). Garcia Garrido ve ark. ın yayınladığı, bağışıklığı baskılanmış olan erişkinlerin değerlendirildiği çalışmada HKHN sonrası 2 doz yapılan Hepatit A aşısının seropozitiflik oranı %76,9 (54), HKHN yapılmış çocukların Hepatit A aşısı bağışıklık yanıtlarının değerlendirildiği literatürdeki tek yayın olan Gouveia-Alves ve ark. ın çalışmasında ise %92,5 olarak saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda ise bu oran Gouveia-Alves'in çalışmasıyla benzer şekilde %93,7 (n=118) olarak, sağlıklı çocuklara yakın oranlarda saptandı. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız HKHN yapılan çocuklarda Hepatit A aşısı antikorlarının değerlendirildiği en geniş hasta sayısının olduğu çalışmadır. Hepatit A aşısı bağışıklık yanıtları immun yapılanmayı etkileyebilecek faktörlere göre karşılaştırıldığında yine Gouveia-Alves'in çalışmasıyla benzer şekilde farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.3. Boğmaca Aşısı

Boğmaca aşısı 3 doz aşılama sonrası seropozitiflik oranı, sağlıklı çocuklarda %71-93 arasında değişmektedir (74). Çocuk HKHN alıcılarının değerlendirildiği Inaba ve ark. ın yaptıkları çalışmada, 7 yaşından küçük 63 hastaya DTB aşısı uygulanmış, 5 yıl sonra seropozitiflik oranı %31,3 olarak saptanmış olup (93); Shah ve ark. ın çalışmasında ise kordon kanı ile HKHN yapılan çocuklarda, 2 ya da 3 doz Tdab sonrası 1-3. aylarda bakılan seropozitiflik oranı %100 olarak saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda ise sağlıklı çocukların sonuçlarına benzer şekilde hastaların (n=91) %91,2'si (n=83) seropozitif saptandı. Çalışmamızda değerlendirilen yöntem ile Inaba ve ark. ın kullandığı serolojik yöntem farklı olmakla birlikte çalışmamız sonuçları Inaba'nın çalışmasına göre oldukça yüksekti. Klinik gözlem ve çalışmalara göre aşının koruyuculuğunun sağlıklı çocuklarda 4 ile 7 yıl arasında azaldığı bilinmektedir (74).

Serolojik değerlendirmeler Inaba ve ark. alışmasında aşıdan 5 yıl sonra, Shah ve ark. alışmasında 1-3 ay sonra yapılmış olup, çalışmamızda ise hastaların büyük kısmına aşı sonrası 2 yıl ve öncesinde bakılmıştı. Seropozitiflik oranları arasındaki bu fark, Inaba ve ark.ın çalışmasında koruyuculuğun azaldığı dönemde yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Ülkemizde DaBT aşısı 14 yaşına kadar ruhsatlı olup, 14 yaşından sonra Tdab uygulanmaktadır. Çalışmamızda hastaların yaşına göre tam doz boğmaca aşısı uygulanan hastaların, %81,5'ine (n=101) DaBT, %18,5'ne (n=23) Tdab uygulanmıştı.

Yaşına göre boğmaca aşıları tam olan 124 hastanın 90'ına boğmaca alt grup antikorları bakılmıştı. Boğmaca antikorları alt grupları aşı antijen içeriğine göre değerlendirildiğinde, pertusis toksini (PT) ve filamentöz hemaglutinin antijeni (FHA) antikor pozitiflikleri açısından anlamlı fark olmamakla birlikte adenilat siklaz toksin (ACT) antikoru pozitiflik oranı Tdab ile aşılanan hastalarda DaBT ile aşılananlara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,034). ACT aseluler boğmaca aşılarının içinde bulunmamaktadır ve antikoru sıklıkla geirilmış boğmaca enfeksiyonu sonrasında pozitifleşmektedir (74). Sağlıklı ocuk ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda aşı sonrası da pozitif olabileceği gösterilmiştir. Farfel ve ark. ın çalışmasında (95) saptanan aşı sonrası ACT antikorusunun, önceden geirilmış tanınmayan enfeksiyona bağlı olabileceği dşnlmş, bununla birlikte Cherry ve ark. ın (96) alışmasında öncesinde antikoru negatif olduğu bilinen 25 sağlıklı çocuğa aşı (DaBT) uygulama sonrası 5 tanesinde ACT antikorusunda 3 kat yükseklik olduğu saptanmış fakat bu vakaların hepsinin Western Blott testinin negatif olduğu gösterilmiştir. Otolog HKHN sonrası yapılan bazı çalışmalarda (97,98) azaltılmış doz içerikli (Tdab) aşı sonrası boğmaca yanıtlarının düşük olduğuna ilişkin bulgulara dayanarak, kılavuzlarda yüksek antijen içerikli (DaBT) aşıların tüm yaş grupları için düşünülmesi önerilmektedir (6,7). Çalışmamızda değerlendirilen alt grup antikorları İmmun Blott (Western Blott) yöntemiyle bakılmıştır. Bu bilgiler gz önünde bulundurulduğunda, alışmamızdaki Tdab grubundaki ACT antikor pozitifliğinin daha yüksek oranda saptanması; Tdab aşısı sonrası yetersiz korunmaya bağlı boğmaca enfeksiyonunun bilinmeden geçirilmesi nedeniyle ya da rastlantısal olarak bu gruptaki hastaların aşı öncesi boğmaca enfeksiyonunu bilmeden geçirmesi nedeniyle olabilir. Fakat alışmamızda ACT yüksekliği nedenini açıklığı kavuşturacak bu değerlendirme

nakil öncesi ve nakil sonrası boğmaca aşısı öncesinde antikor bakılmadığı için yapılamadı.

Shah ve ark. ın çalışmasında, immün yapılanma ölçümleri ile (CD19 dahil) boğmaca aşısı yanıtı arasında ilişki saptanmamakla birlikte, Inaba ve ark. ın çalışmasında aşı sonrası negatif yanıt düşük CD19 değerleriyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların CD19 düzeyleri değerlendirilmemiş olup, bağışıklık yanıtları immün yapılanmayı etkileyebilecek yukarıda belirtilen faktörlere göre karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

#### 5.4. Kızamık Aşısı

KKK aşısı 2 doz sonrası kızamık seropozitiflik oranı; sağlıklı çocuklarda %86 ile %100 arasında (71), HKHN yapılan çocuklarda ise benzer şekilde %83 ile %100 arasında değişmektedir (78,99,100). Bizim çalışmamızda da bu oran literatürle uyumlu olarak %87,5 saptandı.

İmmün yapılanmayı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda seropozitiflik üzerine bir etki bulunmamış (99,101); yalnızca Olkinuora'nın çalışmasında yaş ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada 8 yaşından küçük alıcıların kızamık antikor düzeyi daha yüksek saptanmıştır (100). Çalışmamızda tanı grubu hemoglobinopati olanlarda seropozitiflik oranı, diğer gruplara göre daha düşük saptandı ( $p=0,022$ ). Spoulu ve ark. çalışmasında malign hastalıklar ve talasemi hastaları dahil edilmiş fakat fark saptanmamış, Patel ve ark. çalışmasında yalnızca malign hastalığı olan hastalar değerlendirilmiştir (99,101). Gouveia-Alves'in çalışmasında bu faktörlerin değerlendirmesi yapılmış ve seropozitiviteye etkisi bulunamamıştır, ancak bu çalışmada tanı grupları malign ve malign olmayan hastalıklar olarak gruplandırılmış olup hemoglobinopatiler ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiştir (78).

Hemoglobinopatiler grubunun büyük kısmını talasemi majör tanılı hastalar oluşturmaktaydı ve bu grubun nakil hazırlık rejimi protokolünde, alkilleyici ajanlardan busulfan, siklofosfamid ve thiotepa bir arada kullanılmaktadır. Hastaların aldığı hazırlık rejimi protokolleri aldıkları alkali ajana göre kategorize edildiğinde kızamık IgG antikorları negatiflik oranı bu 3 ajana birlikte alan grupta diğer gruplara göre daha yüksek saptandı ( $p=0,011$ ). Fakat yalnızca aşıları tamamlanan hemoglobinopati grubu kullanılan alkilleyici ajana göre değerlendirildiğinde ise anlamlı fark çıkmadı ( $p=1,000$ ). Hasta sayısının az olması nedeniyle lojistik regresyon analizi yapılamamış olmakla

birlikte, yaptığımız analizlere göre hemoglobinopati grubundaki yüksek negatiflik oranının verilen KT rejiminden bağımsız olduğu söylenebilir.

Machado ve ark.'ın yayınladığı, kızamık salgını sırasında erişkin HKHN alıcılarına, nakil sonrası 9. ve 18. aylarda kızamık aşısı uygulaması sonrası, seroloji yanıtlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada; nakil öncesi spesifik kızamık antikor düzeyinin yüksek olduğu alıcılarda, aşı yanıtının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum spesifik IgG varlığının atenué virüs replikasyonunu baskıladığını da kanıtlamaktadır (66). Hastaların nakil öncesi aşılama ya da kızamık hastalığı geçirilmiş olması nedeniyle edinilen kızamık spesifik IgG'nin nakilden sonra 4 yıl içinde azaldığı bilinmektedir (102) bununla birlikte aşılama programında canlı aşılarla nakil sonrası 2. yılda başlanmaktadır. Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, hemoglobinopati grubundaki hastaların nakil öncesi çok miktarda kan transfüzyonu alması nedeniyle var olan kızamık IgG antikorunun, nakil sonrası aşılama sırasında da devam etmesine bağlı olarak, kızamık aşısı sonrası pozitiflik düzeyinin daha düşük olabileceği düşünüldü. Fakat hastalarımızda aşı öncesi kızamık antikor düzeyi bakılmadığı için bu değerlendirme yapılamadı. Çalışmamızdaki kızamık seropozitiflik oranının hemoglobinopati grubunda daha az saptanma sonucu; daha fazla hasta sayısı ile kızamık aşısı önce ve sonrasında antikorlarının bakıldığı, daha geniş çaplı prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

### **5.5. Kızamıkçık Aşısı**

Kızamıkçık aşısı yüksek immunojenik özelliği olan bir aşıdır, 12 aydan büyük çocuklara tek doz uygulandığında >%95 serolojik yanıt olduğu bilinmektedir (70). HKHN yapılan çocuklarda ise %75 ile %100 arasında değişmektedir (7,78,101). Bizim çalışmamızda da bu oran literatürle uyumlu olarak %91,3 saptandı. Seroloji sonuçları, immun yapılanmayı etkileyen faktörlere göre değerlendirildiğinde literatürle benzer şekilde farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (78,101).

### **5.6. Kabakulak Aşısı**

Kabakulak aşısı 2 doz uygulandığında seropozitiflik oranı sağlıklı çocuklarda %75 ile %95 arasında, HKHN yapılan çocuklarda ise kızamıkçığa benzer şekilde %75 ile %100 arasında değişmektedir (7). Bizim çalışmamızda da bu oran literatürle uyumlu olarak %79,2 saptandı. Literatürde seroloji sonuçlarının immun yapılanmayı etkileyen faktörlere göre değerlendirildiği çalışmalar tek doz KKK aşısı sonrası yapılmış olmakla

birlikte çalışmamızla benzer şekilde bu faktörlerin seroloji sonuçları üzerine etkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ) (101,102).

### 5.7. Su çiçeği Aşısı

Su çiçeği aşısı seropozitiflik oranı sağlıklı çocuklarda tek doz sonrası %86 ile %96 arasında, 2 doz sonrası %95 ile %100 arasındadır (103). HKHN yapılan çocuklarda ise tek doz sonrası %58 ile %64 arasında olduğu gösterilmiştir (104–107). Çalışmamızda ise su çiçeği aşısı ile tam aşı (2 doz) olan hastaların %80'i seropozitif saptandı. Tek doz su çiçeği aşısı yapılan hastaların ise %82 idi. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda 2. doz su çiçeği aşısının açık bir yarar sağladığı kanıtlanmamıştır. (7). Çalışmamız sonuçları da bu durumu destekler nitelikte olup, doz sayılarına göre değerlendirilen seropozitiflik oranları benzer saptanmıştır. Literatürde seroloji sonuçlarının immun yapılanmayı etkileyen faktörlere göre çalışmalar tek doz su çiçeği aşısı sonrası yapılmış olmakla birlikte çalışmamızla benzer şekilde bu faktörlerle seroloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (106,107) .

HKHN sonrası görülen Varisella Zoster Virüs (VZV) hastalığı, naklin otolog ya da allojenik olmasına göre değişmekle birlikte çalışmalarda %26 ile %53 arasında değişen oranda bildirilmiş olup, nakil sonrası 1 yıl süre ile kullanılan asiklovir profilaksisinin VZV reaktivasyonunu önlediği bilinmektedir (7). Su çiçeği aşısının uygulanmadığı dönemde yapılan bir çalışmada allojenik HKHN sonrası 1 yıl asiklovir profilaksisi verilen hastaların bir yıl sonunda VZV insidansı %5 olarak, ikinci yıl sonunda %21, üçüncü yıl sonunda %29, beşinci yıl sonunda ise %37 olarak bildirilmiştir (108). Çalışmamızda nakil sonrası VZV hastalığı görülme oranı %6,9 ( $n=12$ ) olup, nakil sonrası hastalığın görülme zamanı ortanca değeri 9,86 aydı (aralık: 2,8-21,4 ay), hastaların hiç birinin VZV enfeksiyonu sırasında aşılamalarına başlanmamıştı. Çalışmamızdaki oran yalnızca nakil yapılan hastanenin laboratuvar kayıtları incelemesi ile elde edilmiş olup, farklı hastane baş vurusu ile varisella enfeksiyonu tanısı alan hastaları içermeyebileceği için gerçek değeri yansıtmamaktadır. Nakil sonrası VZV enfeksiyonundan korunabilmek için inaktif varisella zoster aşısı geliştirilmektedir. Otolog HKHN hastalarında yapılan 2019'da yayınlanan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada hastalara ilk doz nakil öncesi, sonraki dozlar nakil sonrası olmak üzere toplam 4 doz inaktif varisella aşısı ya da plasebo uygulanmış ve nakil sırasında erken dönemde aşının uygulanmasının herpes

zoster gibi fırsatçı enfeksiyonlara karşı koruduğu gösterilmiştir (enfeksiyon oranları aşı grubu ve plasebo grubunda sırasıyla; %8 ve %21 bulunmuştur) (109).

Çalışmamızın tek merkezli olması; bağışıklık yanıtı değerlendirmesinde nakil öncesinde ve nakil sonrası aşılama öncesinde antikorlara bakılmamış olması, bazı aşuların seroloji sonuçları farklı cihazlarla çalışıldığı için teknik standardizasyon olmaması; özellikli bir hasta grubunda çalışıldığı için hasta sayısının bazı gruplandırmalar yapıldığında yetersiz olması ve retrospektif tipte bir çalışma olduğu için farklı aşı markalarının kullanılmış olması çalışmamızın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yanları bildiğimiz kadarıyla literatürdeki allojenik HKHN yapılan çocuklarda yeniden aşılama sonrası hepatit A ve boğmaca bağışıklık yanıtlarının değerlendirildiği en yüksek hasta sayısını içermesi ve boğmaca aşısı sonrası boğmaca alt grup antikorlarının değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, bulgularımız aşı programına uyumun sağlanması konusunda geniş çaplı multidisipliner çalışmaların yapılması ve güncel uygulamaların yakın takibinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde aşı uygulamaları Genişletilmiş Bağışıklama Programı Daimi Genelgesine göre temel olarak Aile Sağlığı Merkezleri'nde yapılmaktadır ve Aile Sağlığı Merkezlerinde HKHN alıcısı gibi özel durumları olan çocukların aşılması ile ilgili tereddütler olabilir. Günümüzde sağ kalımı artmış olan HKHN alıcıları ve benzer özel durumu olan hastalar için ulusal aşılama programları geliştirilmelidir. Özel durumlarda ulusal aşılama programları özel grubu takip eden bilim dallarının yanısıra protokollerin uygulamasında aktif rol alan Sosyal Pediatri Bilim Dalının ortaklığında oluşturulmalıdır. Özel hasta grubu aşılama, Sosyal Pediatri Doktora eğitimi almış, bu konuda deneyimli çocuk hekimlerince, çeşitli üniversitelerin Sosyal Pediatri Bilim Dalı bünyesinde ya da devlet hastanelerinde kurulan Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniklerinde yapılmaktadır. HKHN merkezlerinin belirledikleri Sosyal Pediatri merkezleri ile çalışması aşı programına uyumu arttıracaktır. Sosyal Pediatri Bilim Dalı eğitimlerinin üniversitelerde yaygınlaştırılması ve bu ve benzeri özel grupların çocuk sağlığı izlemi ve aşılama gibi koruyucu sağlık hizmetlerinin bu konuda eğitim almış deneyimli uzmanlarca multidisipliner yaklaşımla yapılması önerilmektedir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, aşılama programına başlanma zamanının önerilere göre daha geç olduğu, aşılama programına uyumun ve tam aşılama oranlarının düşük olduğu saptanmıştır. HKHN sonrası mevcut aşılama şeması ile seropozitiflik oranlarının erken dönemde yeterli seviyede olduğu ortaya koyulmuştur, bununla birlikte pekiştirme dozlarının gerekliliğinin belirlenmesi için, nakil sonrası uzun dönem serolojik takip gereklidir. Diğer yandan, seropozitiflik koruyuculuk anlamına gelmemektedir. Bu nedenle, aşı ile seropozitiflik sağlanmış hastalıklar açısından, bu tip özel grupların yakın izlemi aşı koruyuculuğunun belirlenmesi için önemlidir. Çalışmamızda aşı sonrası bakılan antikor sonuçları, immun yapılanmayı etkileyebilecek faktörlere göre karşılaştırıldığında kızamık aşısı seropozitiflik oranının hemoglobinopatiler grubunda düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonucun daha geniş hasta sayısını içeren, kapsamlı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Boğmaca alt grup antikorlarından, aselüler boğmaca aşısının içinde yer almayan ACT antikor pozitiflik oranı Tdab ile aşılama hastalarda DaBT ile aşılama hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, Tdab aşısı sonrası yetersiz korunmaya bağlı boğmaca enfeksiyonunun bilinmeden geçirilmesi nedeniyle ya da rastlantısal olarak bu gruptaki hastaların aşı öncesi boğmaca enfeksiyonunu bilmeden geçirmesi nedeniyle olabilir. Bu durumu açıklayacak değerlendirme nakil öncesi ve nakil sonrası boğmaca aşısı öncesinde antikor bakılmadığı için yapılamadı. Çalışmamız, özel gruplarda aşı programına uyumun sağlanması konusunda geniş çaplı multidisipliner çalışmaların yapılması ve güncel uygulamaların yakın izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(8):737–46.
2. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *Can J Infect Dis*. 2002;13(6):353–7.
3. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(52):6681–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.015>
4. Kennedy LB, Li Z, Savani BN, Ljungman P. Biology of Blood and Marrow Transplantation Measuring Immune Response to Commonly Used Vaccinations in Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(10):1614–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.006>
5. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;44(8):521–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.263>
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;58(3):e44-100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311479>
7. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019;19(6):e200–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30600-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30600-5)
8. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2015;16(3):239–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.019>

9. Wei Q, Frenette PS. Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity* [Internet]. 2018;48(4):632–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.024>
10. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019;54(10):1525–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>
11. Thomas, E. D., Lochte Jr, H. L., Lu, W. C. Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491–6.
12. Bach, F., Albertini, R., Joo, P., Anderson, J., & Bortin M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;292(7583):1364–6.
13. Buckley, R. H., Lucas, Z. J., Hattler, B. G., Zmijewski, C. M., & Amos DB. Defective cellular immunity associated with chronic mucocutaneous moniliasis and recurrent staphylococcal botryomycosis: immunological reconstitution by allogeneic bone marrow. *Clin Exp Immunol*. 1968;3(2):153.
14. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Pediatr Arşivi*. 2014;49(2):91–8.
15. Jinam TA. Human Leukocyte Antigen (HLA) Region in Human Population Studies. In: Saitou N, editor. *Evolution of the Human Genome I: The Genome and Genes* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2017. p. 173–9. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-4-431-56603-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-4-431-56603-8_9)
16. Park, M., & Seo JJ. Role of HLA in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012.
17. Ayuk F, Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 87–97.
18. Gorin NC. Bone Marrow Harvesting for HSCT. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 109–16.

19. Kai H. Mobilization and Collection of HSC. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 117–22.
20. Gluckman E, Ruggeri A, Volt F, Cunha R, Boudjedir K, Rocha V. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Blood Rev*. 2011;25(6):255–9.
21. Querol S, Rocha V. Procurement and Management of Cord Blood. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 131–6.
22. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer; 2019. p. 99–107. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_13)
23. Koning C De, Plantinga M, Besseling P, Boelens JJ, Nierkens S. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;22(2):195–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.08.028>
24. Anderson D, Billingham RE, Lampkin GH et al. The use of skin-grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity (Edinb)*. 1951;5:330.
25. Khan F, Agarwal A AS. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:1–12.
26. Bader P. Documentation of Engraftment and Chimerism After HSCT. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 143–7.
27. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer; 2019. p. 323–30. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\\_43](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_43)
28. Cooke, K. R., Luznik, L., Sarantopoulos, S., Hakim, F. T., Jagasia, M., Fowler, D. H., ... & Martin PJ. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task

- force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):211–34.
29. Wolff D LA. Chronic Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. p. 331–45.
  30. Shetty VU, Chaudhuri P, Sabella C. Rationale for the immunization schedule: Why is it the way it is? *Pediatr Rev*. 2019;40(1):26–34.
  31. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*;295(5562):2097–100.
  32. Bosch M, Dhadda M, Hoegh-Petersen M, Liu Y, Hagel LM, Podgorny P, et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012;14(10):1258–75.
  33. Kaloyannidis P, Batsis I, Yannaki E, Adamidou D, Bartzoudis D, Papathanasiou M, et al. Allografted Recipients Immunized Against Hepatitis B Virus are at High Risk of Gradual Surface Antibody (HbsAb) Disappearance Post Transplant, Regardless of Adoptive Immunity Transfer. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(9):1049–56.
  34. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):324–55.
  35. de la Cámara R. Vaccinations. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 207–19. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_29)
  36. Miller PDE, de Silva TI, Skinner R, Gilleece M, Peniket A, Hamblin A, et al. Routine vaccination practice after adult and paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS programmes (Bone marrow transplantation (2017) 52 5 (775-777)). *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):1082.
  37. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization [Internet]. *Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. [cited 2020 Jan 24]. Available from:

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

38. Güney S. Özel Durumlarda Bağışıklama. In: Gökçy G, Beyazova U, editors. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 563–75.
39. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011;29(16):2825–33.
40. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arıkan-Akdagli S, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(SUPPL.7):1–8.
41. Engelhard D, Mohty B, De la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(3):219–32.
42. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Risk Grubu Aşılımları [Internet]. 2017. 15 Kasım 2019 tarihinde <https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamalari-ek-risk-grubu-asilamalari-1-2.html> adresinden erişildi.
43. Risk Grupları Aşılımları [Internet]. 2017. 15 Kasım 2019 tarihinde <https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/1-risk-grubu-asilamalari-ust-yazi-21001706-13199-e1031.html> adresinden erişildi.
44. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. 2019. p. 1–180.
45. Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, Abecasis M, Campuzano JBN, Cannata-Ortiz MJ, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011;96(8):1231–5.
46. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: Systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1250–9.
47. Maldonado YA, Zaoutis TE, Banerjee R, Barnett ED, Campbell JD, Gerber JS, et

- al. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018-2019. *Pediatrics*. 2018;142(4):2017–8.
48. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep 9;62(2):139–47. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ803>
49. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara RD La, Martino R, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* [Internet]. 2010;28(15):2730–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10000575>
50. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: Long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(5):797–801.
51. Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P. Comparison of accelerated and standard hepatitis B vaccination schedules in high-risk healthy adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(7):1–16.
52. Patel ASR, Heath PPT, Skinner R. Vaccinations for Paediatric Patients Treated With Standard-Dose Chemotherapy and Haematopoietic Stem Cell Transplantation ( HSCT ) Recipients. 2017;1–22.
53. Godoi ER, de Souza VAUF, Cakmak S, Machado AF, Vilas Boas LS, Machado CM. Loss of hepatitis A virus antibodies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):37–40.
54. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis*. 2015;212(3):378–85.
55. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* [Internet]. 2016;95(9):1435–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016->

2711-1

56. Ceyhan M. Meningokok Epidemiyolojisi [Internet]. Ankara; 2018. p. 31–3. 20 Kasım 2019 tarihinde <http://www.enfeksiyon.org.tr/3.calistayRapor.pdf> adresinden erişildi.
57. American Academy of Pediatrics. Active Immunization. In: Kimberly DW, Bradly MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Disease. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 13–55.
58. van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a population-based prospective study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2016;51(11):1490–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.181>
59. Cheng MP, Pandit A, Antin JH, Walsh SR, Huynh D, Ghobrial IM, et al. Safety and immunogenicity of conjugate quadrivalent meningococcal vaccination after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018;2(11):1272–6.
60. Mahler MB, Taur Y, Jean R, Kernan NA, Prockop SE, Small TN. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2011/08/04. 2012 Jan;18(1):145–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820392>
61. Shanis D, Anandi P, Grant C, Bachi A, Vyas N, Merideth MA, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018;53(1):78–83. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.210>
62. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2017;(280):1–8.
63. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):337–41.
64. MacIntyre CR, Shaw P, Mackie FE, Boros C, Marshall H, Barnes M, et al.

- Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(36):4343–50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1630473X>
65. Stratton P, Battiwalla M, Abdelazim S, Barrett AJ, Cantilena CR, Childs RW, et al. Immunogenicity of HPV Quadrivalent Vaccine in Women after Allogeneic HCT is Comparable to Healthy Volunteers. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Mar 1;24(3):S85–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.656>
  66. Machado CM, de Souza VAUF, Sumita LM, da Rocha IF, Dulley FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(8):787–91.
  67. Reef SE, Plotkin SA. Rubella Vaccines. In: Plotkin S, Orensten W, Offit P, Edwards K, editors. *Plotkin's Vaccines*. 7th Editio. Philadelphia; 2018. p. 970–1000.
  68. Vicent MG, Angulo BM, Mayo JEE, Perez MAD. Vaccine rubella: A Rare Cause of Post-transplant Hematopoietic Death, but a Major Public Health Problem. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):2–4.
  69. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous Immunoglobulin : Appropriate Indications and Uses in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2002;130:117–30.
  70. World Health Organization. *Immunological Basis for Immunization: Rubella*. Vol. 11, The Immunological Basis for Immunization Series. Geneva: World Health Organization; 2008.
  71. World Health Organization. *Immunological Basis for Immunization: Measles*. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2009. p. 1–51.
  72. World Health Organization. *Immunological Basis for Immunization: Mumps*. The Immunological Basis for Immunization Series. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2010. p. 1–33.
  73. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(5):644–7.
  74. World Health Organization. *Immunological Basis for Immunization: Pertussis*.

- Module 4. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2017.
75. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykın S, Kılıç G, Tamay Z, et al. Süt Çocukluğunda Hepatit B Aşısı Uygulanan Çocuklarda Serolojik Durumun Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2012;46(1):47–56.
  76. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, et al. Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. J Infect Dis. 2016;214(1):16–22.
  77. Silva PM da, Silva ÉM da, Simioni AJ, Souza MP de, Colturato VAR, & Machado CM. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59:1–9.
  78. Gouveia-Alves F, Gouveia R, Ginani VC, Seber A, Kuramoto DA, Murad GFA, et al. Adherence and immune response to revaccination following hematopoietic stem cell transplantation at a pediatric onco-hematology reference center. Transpl Infect Dis. 2018;20(4):0–1.
  79. Lerchenfeldt SM, Cronin SM, Chandrasekar PH. Vaccination adherence in hematopoietic stem cell transplant patients: A pilot study on the impact of vaccination cards and reminder telephone calls. Transpl Infect Dis. 2013;15(6):634–8.
  80. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara, Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK; 2019.
  81. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2019. 11 Ocak 2020 tarihinde [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) adresinden erişildi.
  82. World Health Organization. Tuberculosis Country Profiles-Turkey. 2019;2019. 11 Ocak 2020 tarihinde [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO\\_HQ\\_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=TR&LAN=EN&outtype=html](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=TR&LAN=EN&outtype=html) adresinden erişildi.
  83. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simone AJ, Souza MP de, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients: review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51(6):309–24.

84. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child Best Practice Statement. London; 2002.
85. Shaghaghi M, Irannejad M, Abolhassani H, Shahmahmoodi S, Hamidieh AA, Soleyman-Jahi S, et al. Clearing vaccine-derived poliovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation: A case report and review of literature. *J Clin Immunol*. 2018;38(5):610–6.
86. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, Wassilak SG, Pallansch MA, Kluglein S, et al. Patients with Primary Immunodeficiencies Are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication. *Front Immunol*. 2017;8(685).
87. MacLennan C, Dunn G, Huissoon AP, Kumararatne DS, Martin J, O’Leary P, et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man. *Lancet* [Internet]. 2004 May 8;363(9420):1509–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16150-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16150-3)
88. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Genelgesi [Internet]. 2009. 12 Ocak 2020 tarihinde <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html> adresinden erişildi.
89. T.C. Sağlık Bakanlığı. Polio importasyon planı genelgesi [Internet]. 2002. p. 1–13. 12 Ocak 2020 tarihinde <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/9583,polio-importasyon-programi-genelgesipdf.pdf?0> adresinden erişildi.
90. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(1):27–45.
91. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O’reilly RJ, Prockop S, Kernan NA, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2470–5.
92. World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines-June 2012. *Wkly Epidemiol Rec Epidemiol Hebd*. 2012;87(28–29):261–76.
93. Inaba H, Hartford CM, Pei D, Posner MJ, Hayden RT, Triplett BM, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;156(1):109–17.
94. Shah GL, Shune L, Purtill D, Devlin S, Lauer E, Lubin M, et al. Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated

- for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2160–6.
95. Farfel Z, Könen S, Wiertz E, Klapmuts R, Addy PA-K, Hanski E. Antibodies to *Bordetella pertussis* adenylate cyclase are produced in man during pertussis infection and after vaccination. *J Med Microbiol* [Internet]. 1990;32(3):173–7. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/00222615-32-3-173>
96. Cherry JD, Xing DXL, Newland P, Patel K, Heininger U, Corbel MJ. Determination of Serum Antibody to *Bordetella pertussis* Adenylate Cyclase Toxin in Vaccinated and Unvaccinated Children and in Children and Adults with Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):502–7.
97. Papadopoulos EB, Young JW, Kernan NA, Boulad F, Castro-Malaspina HR, O'Reilly RJ, et al. Use of the Tetanus Toxoid, Reduced Dose Diphtheria and Pertussis Vaccine (Tdap) in Allogeneic Transplant (alloHCT) Recipients. *Blood* [Internet]. 2008 Nov 16;112(11):2214. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.2214.2214>
98. Small TN, Zelenetz AD, Noy A, Rice RD, Trippett TM, Abrey L, et al. Pertussis Immunity and Response to Tetanus-Reduced Diphtheria-Reduced Pertussis Vaccine (Tdap) after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;15(12):1538–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.018>
99. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):625–34.
100. Olkinuora H, Käyhty H, Davidkin I, Roivainen M, Ölander RM, Kantele JM, et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012;101(8):373–7.
101. Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(12):1187–90.
102. Ljungman P, Lonnqvist B, Bolme P, Bottiger M, Gahrton G, Linde A, et al.

- Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis.* 1989;159(4):610–5.
103. World Health Organization. Immunological basis for immunization: varicella-zoster virus [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 2008. (Immunological basis for immunization series, module 10). 18 Ocak 2020 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43906> adresinden erişildi.
  104. Kussmaul SC, Horn BN, Dvorak CC, Abramovitz L, Cowan MJ, Weintrub PS. Safety of the live, attenuated varicella vaccine in pediatric recipients of hematopoietic SCTs. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(11):1602–6.
  105. Issa NC, Marty FM, Leblebjian H, Galar A, Shea MM, Antin JH, et al. Live attenuated varicella-zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):285–7.
  106. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, et al. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(4):771–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.025>
  107. Chou J, Kernan N, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, et al. Safety and Efficacy of the live attenuated varicella vaccine following T replete or T cell depleted related and unrelated haematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2011;17(11):1708–13.
  108. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006;107(5):1800–5.
  109. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, Boeckh MJ, Brown JW, Pergam SA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10135):2116–27.



## 7. FORMLAR

EK-1:

## HASTA TAKİP FORMU

<b>Dosya No:</b>	<b>Tarih:</b>
<b>Ad Soyad:</b>	<b>Donör:</b>
<b>Doğum Tarihi:</b>	( ) Uygun kardeş:
<b>Nakil Tarihi:</b>	( ) Uygun akraba:
<b>Cinsiyet:</b> ( ) Kız ( ) Erkek	( ) Uygun akraba sıışı:
<b>Primer Hastalığı:</b> .....	( ) Haploidentik:
( ) Malign	<b>Nakil ilişkili komplikasyon:</b>
( ) Nonmalign	( ) akut GVHD
( ) İmmun yetersizlik	( ) kronik GVHD
<b>Primer Hastalık tedavisi:</b>	( ) CMV reaktivasyonu
<b>Kemoterapi</b>	
( ) Var	<b>Nakil sonrası immunsupresyon</b>
( ) Yok	<b>ilacı ve süresi (ay):</b>
<b>Kök hücre tipi:</b>	<b>IgG&gt;400 zamanı (ay) :</b>
( ) kemik iliğı	
( ) periferik kök hücre	<b>Kimerizm:</b>
( ) kord kanı	( ) tam kimerik
( ) kemik iliğı + periferik kök hücre	( ) mixed kimerik
( ) kemik iliğı + kord kanı	
<b>Nakil protokolü:</b>	
( ) myeloablative	
( ) non-myeloablative	
( ) hazırlık rejimi olmadan	
<b>Aşılamaya başlangıç zamanı (ay):</b>	<b>Aşılar tamamlanana kadar aşı ile</b>
<b>Aşı Tarihleri</b>	<b>önlenebilir enfeksiyon geçirdi mi?</b>
• HBV:	( ) Evet..... Tarih:.....
• HAV:	( ) Hayır
• DaBT/Tdab/Td:	
• IPV:	<b>Aşı sonrası serolojiler:</b>
• Hib:	• AntiHBs:
• KPA:	• Anti-HAV:
• KKK:	• Kızamık IgG:
• Su çiçeğı:	• Kızamıkçık IgG:
• PPA:	• Kabakulak IgG:
• MenACWY:	• Boğmaca IgG:
• İnfluenza:	
• Diğer:	

## 8. EK-2 ETİK KURUL KARARI

 T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 

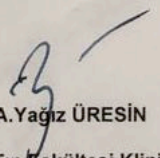
Sayı : 768  
Konu: Prof. Dr. Tülin Ayşe ÖZDEN hk. Tarih : 29.05.2018

Sayın Prof. Dr. Tülin Ayşe ÖZDEN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17/05/2018 gün ve 181344 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Dr. Öykü Özbörü AŞKAN' ın yürüteceği 2018/717 dosya numaralı "Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan 0-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların özellikleri ve aşılama sonrası durumlarının değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 25/05/2018 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

## 9. EK-3

## KÖK HÜCRE NAKİL MERKEZİ ARAŞTIRMA İZİNİ

25.04.2018

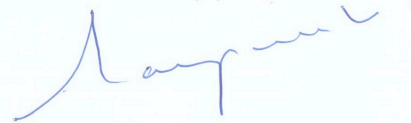
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Sorumlu araştırıcılığını "Öykü Özbörü Aşkan'ın üstlendiği "Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan 0-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların özellikleri ve aşılama sonrası durumlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırma Medical Park Göztepe Hastanesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi ve İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Ana Bilim Dalı işbirliğinde yürütülecektir.

Bilgilerinize arz edilir.

Göztepe- Antalya Medical Park Hastaneleri  
Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi  
Sorumlu Yöneticisi

Prof.Dr. Mehmet Akif Yeşilipek




## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN 0-18 YAŞ ARALIĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE AŞILAMA SONRASI DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORIJİNALLIK RAPORU

<b>%4</b>	<b>%3</b>	<b>%1</b>	<b>%2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<b>marmarapediatri2020.org</b> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>3</b>	<b>www.turkpediatriarsivi.com</b> İnternet Kaynağı <a href="http://www.turkpediatriarsivi.com">http://www.turkpediatriarsivi.com</a>	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Cyprus International University</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<b>thd.org.tr</b> İnternet Kaynağı 	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<b>es.scribd.com</b> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Okan Üniversitesi</b>	

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Öykü	<b>Soyadı</b>	Özbörü Aşkan
<b>Doğ.Yeri</b>	Kadıköy	<b>Doğ.Tar.</b>	09.06.1983
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	47971299132
<b>Email</b>	oykuozboru@gmail.com	<b>Tel</b>	05333177407

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı	
<b>Uzmanlık</b>	T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği	2012
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi	2007
<b>Lise</b>	Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi	2001

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Bilgi ve görgü artırmak için görevlendirme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı)	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı	2019-halen
2.	Doktor Öğretim Üyesi	Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı	2017-2018
3.	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Özel Göztepe Medical Park Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi	2014-2015
4.	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Kahta Devlet Hastanesi	2013-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi		2014 YDS: 83

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2015)	74,81	79,35	74,73
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office programı	iyi
SPSS	iyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

#### Projeler:

1. İstanbul Kalkınma Ajansı tarafından desteklenen, İstanbul Aile ve Sosyal Politikalar İl Müdürlüğü ve İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsünün paydaşlığında yürütülen, ÇODEP (Çocuk değerlendirme programı) Eğitimci Görevi (2017)
2. İstanbul Kalkınma Ajansı tarafından desteklenen İstanbul Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü tarafından İstanbul Valiliği, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürlüğü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi paydaşlığında yürütülen Güçlü Çocuk Güçlü Toplum Projesi , Eğitimci Görevi (2018)

#### Kitap Bölümü:

1. Boran P, **Özbörü Aşkan Ö.** “Çevre ve Çocuk Sağlığı” Hasanoğlu E, Düünsel R, Bideci A,

Boduroğlu K (ed). Temel Pediatri içinde, Milli Pediatri Derneği, Güneş Tıp Kitap Evi, 2020,193-201.

#### Uluslar arası Yayınlar:

- 1) **Özbörü Aşkan Ö**, Bozaykut A, Sezer RG, Güran T, Bereket A. Effect of Maternal Factors and Fetomaternal Glucose Homeostasis on Birth Weight and Postnatal Growth J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(3):168-174

#### Ulusal Yayınlar:

- 1) Gündoğdu Z, Keskindemirci G, Tuğrul Aksakal ZM, **Özbörü Aşkan Ö**, Gökçay G. Fiziksel çevre kirliliğinin çocuk sağlığına etkileri. Çocuk Dergisi 2016; 16(3-4):60-66.
- 2) **Özbörü Aşkan Ö**, Keskindemirci G, Kılıç A, Gökçay G. Bebeklerde Uyku Güvenliğinin Değerlendirilmesi: Bir Pilot Çalışmanın Ön Sonuçları. Çocuk Dergisi 2018;18(3):135-139.
- 3) Şenkal E, Topral S, **Özbörü Aşkan Ö**, Abdullah Göl C, Durankuş F, Saf C, Ünivar E. Yuva Çocuklarında Bağışıklığı Destekleyici İlaçların solunum Yolu Enfeksiyonları Önlemedeki Etkinliği. Çocuk Dergisi 2019; 19(3):132-137.

#### Uluslararası kongre bildirileri

- 1) Sezer RG, Bozaykut A, Seren LP, Sak M, **Aşkan ÖÖ**, Akyüz G “Iatrogenic Cushing Syndrome Secondary to Topical-Steroid Administration,” UMEMPS 2014 (poster presentation)
- 2) Bozaykut A, Sezer RG, **Aşkan ÖÖ**, Şahin SE, Seren LP, Sak M “Hypotonic infant and pathologic fracture,” UMEMPS 2014 (poster presentation)
- 3) Sezer RG, Bozaykut A, Atasever AK, **Aşkan ÖÖ**, Seren LP, Akyüz G “Follow-up of hepatic calcification detected by prenatal ultrasound: a case report,” UMEMPS 2014 (poster presentation)
- 4) Bozaykut A, Sezer RG, **Aşkan ÖÖ**, Güran T., Seren LP, Bereket A “Maternal and cord serum C-peptide, insulin, HbA1c levels and their correlations in LGA and AGA newborns,” UMEMPS 2014 (oral presentation)
- 5) Yesilipek M, Uyfun V, Karasu G, Cakı Kılıç S, Daloglu H, Özbörü Ö. “The outcomes of Haploidentical Hematopoetic Stem Cell Transplantation Performed With Unmanipulated Donor Stem Cells and Post Transplant Cyclophosphamide in High Risk Children.” 20th Congress of the European Hematology Association 2015 (poster presentation)
- 6) Karasu G, Caki Kilic S, **Ozboru O**, Pekun F, Yesilipek A. “A retrospective review of the outcome after hematopoetic stem cell transplantation in children.” EBMT 2015 (poster presentation)
- 7) Mutlu D, Keskindemirci G, Yılmazbaş P, Kural B, Yetim A, Tuğrul Aksakal ZM, **Özbörü Aşkan Ö**, Gökçay G, Kılıç A. “Remarks of society among refugee children

issues and to determine the solution proposals in our country.” ISSOP 2017 (oral presentation)

- 8) **Özbörü Aşkan Ö**, Saf C, Abdullah Göl C, Şenkal E. “A case of a preventable positional torticollis and plagiocephaly” . ISSOP 2018 (poster presentation)
- 9) **Özbörü Aşkan Ö**, Mutlu D , Keskindemirci G, Kılıç A ,Gökçay G. “What do Parents Know About Safe Sleep Environment?” 1 st International Euroasian Congress of Social Pediatrics, 2018 (oral presentation)
- 10) Yılmazbaş P, Gökçay G, Keskindemirci G, Boran P, **Özbörü Ö**, Kural B, Cantürk İ. “Awareness and Attitudes of Health Workers About Breastfeeding and Baby Friendly Hospital Practices” I. International Congress of “Breastfeeding Reality”, 2019 (oral presentation)

#### **Ulusal kongre bildiriler**

- 1) **Aşkan ÖÖ**, Aydemir S , Şahin A , Kapıcı AH ,Gökçay G “Gerilmiş kord sendromu şüphesinde klinik takibin önemi” 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, 2016 (poster bildirisi)
- 2) Şenkal E, Toprak S, **Özbörü Aşkan Ö**, Abdullah Göl C, Durankuş F, Saf C, Ünüvar E “Yuva Çocuklarında bağışıklık destekleyici ilaçların solunum yolu enfeksiyonlarını önlemedeki etkinliği” 62. Milli Pediatri Kongresi, 2018 (poster bildirisi)
- 3) **Özbörü Aşkan Ö** , Yalçın K, Karasu G, Pekün F, Özden TA, Yeşilipek A, Gökçay G. “Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastaların aşılama sonrası durumlarının değerlendirilmesi” 11. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongresi, 2019 (poster bildirisi)
- 4) **Özbörü Aşkan Ö**, Teke Z, Boran P. Çocukluk Çağı Davranışsal İnsomnisinde Huzursuz Bacak Sendromu. Ulusal Sosyal Pediatri Sempozyumu, 2019. (sözlü bildiri)
- 5) Usta H, **Özbörü Aşkan Ö**, Fereli S, Aktaş Ş, Boran P. Emzirilen Bebeklerde Anne Sütü Makro-Besin Bileşiminin Büyüme Üzerine Etkisi" 7. Marmara Pediatri Kongresi, 2020. (sözlü bildiri)