



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

**KEMOTERAPİ ALAN KANSER TANILI ÇOCUKLARDA, TEDAVİ
SONRASI AŞI SEROLOJİK YANITLARININ VE AŞILAMA
PROGRAMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sebiha Şükran GÜNDEŞLİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2023



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

**KEMOTERAPİ ALAN KANSER TANILI ÇOCUKLARDA, TEDAVİ
SONRASI AŞI SEROLOJİK YANITLARININ VE AŞILAMA
PROGRAMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sebiha Şükran GÜNDEŞLİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Melda ÇELİK**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın konusunu belirlerken ve tezin oluşmasındaki tüm aşamalar süresince desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Doktor Öğretim Üyesi Dr. Melda Çelik'e,

Tez çalışmamın fikir aşamasından son aşamasına kadar büyük katkıları olan, her zaman destek olup, tecrübe ve birikimlerini benimle paylaşan, bilimsel çalışmanın temellerini bana öğreten değerli hocam Prof. Dr. S. Songül Yalçın'a

Tezimin veri toplama aşamasından bulguların değerlendirilmesine kadar her zaman destek olan ve vakit ayıran değerli hocam Prof. Dr. M. Tezer Kutluk'a

Tez çalışmalarım süresince, huzurlu ve sıcak bir çalışma ortamı sunan, birlikte çalıştığım Sosyal Pediatri Kliniği çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve özverileri ile yanımda olan sevgili aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sebiha Şükran GÜNDEŞLİ

Ankara, 2023

ÖZET

Kemoterapi Alan Kanser Tanılı Çocuklarda, Tedavi Sonrası Aşı Serolojik Yanıtlarının ve Aşılama Programının Değerlendirilmesi

Dr. Sebiha Şükran Gündeşli

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, Ocak 2023

Amaç: Çocuklarda kanser tanısı çocukluk çağı aşı programının tamamlanamamasına ve immünsüpresif tedavilere bağlı aşı ile kazanılmış bağışıklığın zayıflaması/kaybına neden olmaktadır. Bu durum, kanser tedavisi tamamlanan çocukları aşı ile önlenabilen hastalıklara karşı savunmasız hale getirmektedir. Kanser tedavisi alan çocukların tedavi sonrası aşı yanıtlarının da değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Kanser tedavisi sonrası çocuklarda aşı uygulaması ile ilgili uluslararası ortak rehber bulunmamaktadır. Bu çalışmada kanser tedavisi sonrası serum antikor durumları, uygulanan aşılar ve aşı yanıtlarının incelenmesi planlandı.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Polikliniğine 1 Ocak 2015-31 Aralık 2020 yılları arasında başvurmuş, lenfoma ve solid organ tümörleri tanısı ile kemoterapi almış, hastalıkları remisyonda olan, aşılama planı ve takibi için başvuran çocuk ve ergenler değerlendirildi. Kanser tedavi tamamlandıktan sonra uygulanan aşılar ve hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), varisella zoster (VZV), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) serum antikor düzeyleri ve aşı yanıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 533 hastanın, 304'ü (%57) erkek, 229'u (%43) kız (E/K: 1,3), tanı yaşı ortalaması ($\pm$ SD) 5 yıl 10 ay ($\pm$ 57 ay) idi. En sık saptanan tanılar Non-Hodgkin lenfoma (NHL) (%15,4), santral sinir sistemi (SSS) tümörleri (%13,1) ve Hodgkin lenfoma (HL) (%12) idi. Tedavi sonrası en az bir doz aşı uygulanan hasta sayısı 508 (%95,3) idi. Hastaların %52,9'unun tanı yaşı 0-5 yaş olup çocukluk çağı aşıları eksik, %26,8'inin tanı yaşı 0-2 yaş olup süt çocukluğu aşıları eksikti. Tedavi sonrası yapılan aşılar en çok konjuge pnömokok aşısı (KPA) (%85,4), KKK (%80,7) ve HBV (%66,8) idi. Tedavi sonrası hastaların HAV, HBV, VZV, kızamık-kızamıkçık-kabakulak seronegatifliği sırası ile; %64, %48,5, %43,3, %83,5,

%28 ve %60,1’inde olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası antikor düzeyi bilinen hastaların, HAV, HBV, VZV, kızamık- kızamıkçık-kabakulak antikor kaybı sırası ile; %31,9, %31,4, %21,7, %47,1, %11,4 ve %28,6’sında olduğu saptandı. Hastaların bir doz HAV, HBV, VZV, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısına sırası ile %83,6, %81,4 %63,5, %33,3 %82,9 ve %45,4’ü serokonversiyon geliştirdiği saptandı. Hastaların iki doz HAV, HBV, VZV, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısına sırası ile %98,8, %80 %84,6, %32,2, %80 ve %36,2’sinin serokonversiyon geliştirdiği saptandı.

Sonuç: Aşı ile bağışıklama, enfeksiyon hastalıklarına karşı geliştirilmiş en etkili yöntemdir. Çocukluk çağı kanserleri ve immünsüpresif tedaviler aşı ile korunabilen hastalıklara karşı antikor kaybına neden olmaktadır. Kemoterapinin bağışıklık sistemi üzerine uzun süren yan etkileri, hastaların tedavi sonrası aşı yanıtlarının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, kemoterapi, aşılama, antikor yanıtı

ABSTRACT

Evaluation of Post-Treatment Vaccine Serological Responses and Vaccination Program in Children with Cancer Receiving Chemotherapy

Sebiha Şükran Gündeşli, MD

Thesis, Pediatrics. Ankara, 2023

Objective: Childhood cancer causes failure to complete the childhood vaccination program and weakening/loss of immunity acquired with vaccination due to immunosuppressive treatments. Because of this, pediatric cancer survivors have been completely vulnerable to vaccine-preventable diseases. It is known that the post-treatment vaccine responses of children receiving cancer treatment also vary. There is no international common guideline on vaccination in children after cancer treatment. This study planned to examine serum antibody status, administered vaccines, and vaccine responses after cancer treatment.

Methods: Children and adolescents who applied to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Social Pediatrics clinic between 2015-2020, received chemotherapy with the diagnosis of lymphoma and solid organ tumors, were in remission, and applied for vaccination plan and follow-up were evaluated. Vaccines administered after cancer treatment and hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), varicella zoster (VZV), measles-mumps-rubella (MMR) serum antibody levels, and vaccine responses were retrospectively analyzed.

Results: Of the 533 patients included in the study, 304 (57%) were male, 229 (43%) were female (M/F: 1.3), mean age at diagnosis ($\pm$ SD) was 5 years 10 months ($\pm$ 57 months). The most common diagnoses were Non-Hodgkin lymphoma (NHL) (15.4%), central nervous system (CNS) tumors (13.1%), and Hodgkin lymphoma (HL) (12%). The number of patients who received at least one dose of vaccine after treatment was 508 (95.3%). The age of diagnosis of 52.9% of the patients was 0-5 years and childhood vaccinations were missing, 26.8% of the patients were diagnosed at 0-2 years of age, and infancy vaccines were missing. Post-treatment vaccines were mostly pneumococcal conjugate vaccine (PCA) (85.4%), MMR (80.7%), and HBV (66.8%). Post-treatment, a lack of protective antibody titers against HAV, HBV, VZV,

and measles-mumps-rubella was detected in 64%, 48.5%, 43.3%, 83.5%, 28%, and 60.1% of patients, respectively. In patients who were known antibody titers pre-treatment and after treatment for HAV, HBV, VZV, and measles-mumps-rubella, the loss of antibody titers was found in 31.9%, 31.4%, 21.7%, 47.1%, 11.4%, and 28.6% of patients, respectively.

Patients with known antibody titers status before and after treatment, HAV, HBV, VZV, and measles-mumps-rubella antibody loss, respectively; It was found to be 31.9%, 31.4%, 21.7%, 47.1%, 11.4%, and 28.6%. It was determined that 83.6%, 81.4%, 63.5%, 33.3%, 82.9%, and 45.4% of the patients developed seroconversion to one dose of HAV, HBV, VZV, measles-mumps-rubella vaccine, respectively. It was determined that 98.8%, 80%, 84.6%, 32.2%, 80%, and 36.2% of the patients developed seroconversion to two doses of HAV, HBV, VZV, and measles-mumps-rubella vaccine, respectively.

Conclusion: Vaccination is the most effective method developed against infectious diseases. Pediatric cancer patients who underwent chemotherapy lost immunity against vaccine-preventable diseases. The long-lasting side effects of chemotherapy on the immune system cause variability in the vaccine responses of patients after treatment.

Keywords: Childhood cancers, chemotherapy, vaccination, antibody response

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
GRAFİKLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aşının Tarihçesi ve Tarihte Önemi.....	3
2.2. Ülkemizde Aşılama Tarihi.....	4
2.3. Aşılanmanın Faydaları ve Ülkemizde Uygulanan Aşılama Programları	5
2.4. Ülkemizde Ulusal Aşılama Programında Yer Alan, Aşı ile Korunabilen Hastalıkların Ve Aşıların Özellikleri.....	10
2.4.1. Tüberküloz Hastalığı VE BCG (Verem) Aşısı.....	10
2.4.1.1. Tüberküloz Hastalığı ve Epidemiyolojisi	10
2.4.1.2. BCG (Verem) Aşısı.....	10
2.4.2. Difteri, Boğmaca, Tetanos Hastalıkları ve Aşıları	11
2.4.2.1. Difteri Hastalığı ve Epidemiyolojisi	11
2.4.2.2. Boğmaca Hastalığı ve Epidemiyolojisi.....	11
2.4.2.3. Tetanos ve Epidemiyolojisi.....	13
2.4.2.4. Difteri Tetanos Boğmaca Aşılarının Özellikleri	14
2.4.3. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Hastalığı ve Aşıları.....	14
2.4.3.1. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Hastalığı ve Epidemiyolojisi	14
2.4.3.2. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Aşılarının Özellikleri.....	16
2.4.4. Haemophilus İnfluenzae Tip B (HİB) Hastalığı ve Aşısı	16
2.4.4.1. Haemophilus İnfluenzae Tip B (HİB) Hastalığı ve Epidemiyolojisi.....	16
2.4.4.2. Haemophilus İnfluenzae Tip B (HİB) Aşısının Özellikleri	17
2.4.5. Konjuge Pnomokok Hastalığı ve Aşısı	18

2.4.5.1. Pnömonokok Hastalığı ve Epidemiyolojisi	18
2.4.5.2. Pnömonokok Aşılarının Özellikleri	19
2.4.6. Hepatit A Hastalığı ve Aşısı.....	20
2.4.6.1. Hepatit A Hastalığı ve Epidemiyolojisi	20
2.4.6.2. Hepatit A Aşısının Özellikleri	21
2.4.7. Hepatit B Hastalığı ve Aşısı.....	21
2.4.7.1. Hepatit B Hastalığı ve Epidemiyolojisi	21
2.4.7.2. Hepatit B Aşısının Özellikleri.....	22
2.4.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Hastalığı ve Aşısı.....	23
2.4.8.1. Kızamık Hastalığı ve Epidemiyolojisi	23
2.4.8.2. Kızamıkçık Hastalığı ve Epidemiyolojisi	24
2.4.8.3. Kabakulak Hastalığı ve Epidemiyolojisi	25
2.4.8.4. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısının Özellikleri.....	26
2.4.9. Suçiçeği Hastalığı ve Aşısı.....	27
2.4.9.1. Suçiçeği Hastalığı ve Epidemiyolojisi	27
2.4.9.2. Suçiçeği Aşısının Özellikleri	28
2.5. Ülkemizde Ulusal Aşı Programında Yer Almayan Önerilen Aşılar.....	28
2.6. Çocukluk Çağında Onkolojik Maligniteler ve Tedavi Sonrası Bağışıklama..	30
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	33
3.1. Dahil Edilme Kriterleri, Çalışma Grubu.....	33
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Koşulları	33
3.3. Verilerin toplanması	34
3.4. Serum Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	35
3.5. Etik Kurul Onayı	36
3.6. Verilerin Analizi	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	38
4.2. Hepatit A Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları	43
4.3. Hepatit B Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları	52
4.4. Varicella Zoster IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları.....	60
4.5. Kızamık IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları.....	68
4.6. Kızamıkçık IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları.....	75

4.7. Kabakulak IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları	83
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	105
7. KAYNAKLAR	109



KISALTMALAR

AAP	: Amerika Pediatri Akademisi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	: Bağışıklama Uygulamaları Uygulama Komitesi, Advisory Committee on Immunization Practices
AFP	: Akut Flask Paralizi
ATS	: Aşı Takip Sistemi
B	: Bilinmiyor
BCG	: Bacille-Calmette-Guérin
BDK	: Bağışıklama Danışma Kurulu
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, Centre for Disease Control and Prevention,
DaBT	: Difteri, aselüler boğmaca, tetanos
DaBT-İPA	: Difteri, asellüler Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio Aşısı
DBT	: Difteri-Boğmaca-Tetanos
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DT	: Pediatrik difteri- tetanos
GBP	: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
HAV	: Hepatit A virüs
HBsAg	: Hepatit B virüsü yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
Hib	: Haemophilus influenzae tip b
HL	: Hodgkin lenfoma
HPV	: İnsan papillomavirüs aşısı
IDSA	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, Infectious Disease Society of America,
İGST	: İnterferon gama salınım testi
İPA	: İnaktif Poliomyelit aşısı
IgG	: İmmünglobulin

KKK	: Kızamık-kabakulak-kızamıkçık
KKS	: Konjenital kızamıkçık sendromu
KPA	: Konjuge Pnömonokok aşısı
LHH	: Langerhans Hücreli Histiositoz
MNT	: Maternal ve neonatal tetanos
NBL	: Nöroblastom
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NT	: Neonatal tetanosu
OPA	: Oral Polio Aşısı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPA	: Polisakkarit pnömokok aşısı
R	: Rapel (Pekiştirme)
RBL	: Retinoblastom
RNA	: Ribonükleik asit
SN	: Seronegatif
SP	: Seropozitif
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
SSS	: Santral sinir sistemi
T.C	: Türkiye Cumhuriyeti
Td	: Tetanos-difteri
Tdab	: Erişkin tetanos-difteri-asellüler boğmaca
TDt	: Tüberkülin deri testi
TPHD	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
UNICEF	: Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu
USS	: Ulusal Sağlık Sistemi
VZV	: Varicella Zoster virüs

GRAFİKLER

Grafik 4.1. Tedavi sonrası uygulanan ilk aşı.....	42
Grafik 4.2. Tedavi sonrası yaş gruplarına göre anti-HAV seronegatiflik durumu...	45
Grafik 4.3. Tedavi sonrası VZV IgG antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre değişimi.....	62
Grafik 4.4. Yaş gruplarına göre kızamıkçık IgG antikor durumu	76



TABLOLAR

Tablo 2.1.	Aşıların keşfinde tarihsel süreç	4
Tablo 2.2.	Türkiye’de Aşı Uygulamalarının Kronolojik Özeti	7
Tablo 2.3.	T.C Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020	8
Tablo 2.4.	Kanser tedavisi sonrası canlı aşılar için güncel öneriler	31
Tablo 2.5.	Kanser tedavisi sonrası cansız aşılar için güncel öneriler	32
Tablo 3.1.	Hacettepe Üniversitesi merkez laboratuvarları serum antikor düzeyi tayini için kullanılan yöntemler, cihazlar ve yılları.....	36
Tablo 4.1.	Demografik özellikler.....	38
Tablo 4.2.	Hastaların kanser tanıları.....	39
Tablo 4.3.	Kemoterapi dışında uygulanan tedavi özellikleri.....	40
Tablo 4.4.	Kanser tanısı öncesi çocukluk çağı aşı bilgileri	41
Tablo 4.5.	Kanser tedavisi sonrası ilk aşının uygulandığı yer.....	41
Tablo 4.6.	En az bir doz uygulanan aşıların sayısal verileri.....	43
Tablo 4.7.	Tedavi öncesi ve sonrası anti-HAV total antikor düzeylerinin durumu	44
Tablo 4.8.	Tedavi sonrası anti-HAV total antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	45
Tablo 4.9.	Tedavi sonrası tanı gruplarına göre anti-HAV Total antikor düzeyleri	46
Tablo 4.10.	Tedavi öncesi anti-HAV total antikoru durumunun tedavi sonrası değişimi	47
Tablo 4.11.	Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-HAV total antikoru kaybı	48
Tablo 4.12.	Kanser tanılarına göre anti-HAV total antikoru kaybı	49
Tablo 4.13.	Hepatit A negatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası durumu	50
Tablo 4.14.	Cinsiyete göre bir ve iki doz hepatit A aşı yanıtı	50
Tablo 4.15.	Tanımlara göre bir ve iki doz hepatit A aşı yanıtı	51
Tablo 4.16.	Tedavi öncesi ve sonrası Anti-HBs antikor düzeylerinin durumu	52
Tablo 4.17.	Tedavi sonrası anti-HBs antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	53
Tablo 4.18.	Tanı gruplarına göre tedavi öncesi anti-HBs antikor durumu.....	54
Tablo 4.19.	Tedavi öncesi anti-HBs antikor durumunun tedavi sonrası değişimi....	55

Tablo 4.20. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-Hbs antikor kaybı	56
Tablo 4.21. Kanseri tanısına göre anti-HBs antikor kaybı.....	57
Tablo 4.22. Hepatit B seronegatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası durumu.....	58
Tablo 4.23. Cinsiyete göre bir ve iki doz hepatit B aşı yanıtları	58
Tablo 4.24. Tanılara göre hepatit B aşı yanıtı	59
Tablo 4.25. Tedavi öncesi ve sonrası VZV IgG antikor düzeylerinin durumu	60
Tablo 4.26. Tedavi sonrası VZV IgG antikor durumunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı.....	61
Tablo 4.27. Tanı gruplarına göre VZV IgG antikor durumu.....	63
Tablo 4.28. Tedavi öncesi VZV IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi...	64
Tablo 4.29. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre VZV IgG antikor kaybı	65
Tablo 4.30. Kanseri tanısına göre VZV IgG antikor kaybı	65
Tablo 4.31. VZV seronegatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası değerlendirilmesi	66
Tablo 4.32. Cinsiyete göre bir ve iki doz suçiçeği aşı yanıtı.....	67
Tablo 4.33. Tanılara göre suçiçeği aşı yanıtı.....	67
Tablo 4.34. Tedavi öncesi ve sonrası kızamık IgG antikor düzeylerinin durumu....	68
Tablo 4.35. Tedavi sonrası kızamık IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	69
Tablo 4.36. Tanı gruplarına göre kızamık IgG antikor durumu	70
Tablo 4.37. Tedavi öncesi kızamık IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi	70
Tablo 4.38. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kızamık IgG antikor kaybı	71
Tablo 4.39. Kanseri tanısına göre kızamık IgG antikor kaybı.....	71
Tablo 4.40. Kızamık seronegatif olan aşı uygulanan hastalarda aşı sonrası değerlendirilmesi	72
Tablo 4.41. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kızamık IgG yanıtları.....	73
Tablo 4.42. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kızamık IgG yanıtları	74

Tablo 4.43. Tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeylerinin durumu.....	75
Tablo 4.44. Tedavisi sonrası kızamıkçık IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	76
Tablo 4.45. Tanı gruplarına göre kızamıkçık IgG antikor durumu	77
Tablo 4.46. Tedavi öncesi kızamıkçık IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi	78
Tablo 4.47. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kızamıkçık IgG antikor kaybı	79
Tablo 4.48. Kanseri tanısına göre kızamıkçık IgG antikor kaybı.....	79
Tablo 4.49. Kızamıkçık seronegatif olan aşı uygulanan hastalarda aşı sonrası değerlendirilmesi	80
Tablo 4.50. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kızamıkçık IgG yanıtları.....	81
Tablo 4.51. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kızamıkçık IgG yanıtları	82
Tablo 4.52. Tedavi öncesi ve sonrası kabakulak IgG antikor düzeylerinin durumu	83
Tablo 4.53. Tedavi sonrası kabakulak IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	84
Tablo 4.54. Tanı gruplarına göre kabakulak IgG serum antikor durumu.....	85
Tablo 4.55. Tedavi öncesi kabakulak IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi	86
Tablo 4.56. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kabakulak IgG antikor kaybı	87
Tablo 4.57. Kanseri tanılarında göre kabakulak IgG antikor kaybı.....	88
Tablo 4.58. Kabakulak seronegatif olan aşı uygulanan hastalarda aşı sonrası değerlendirilmesi	89
Tablo 4.59. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kabakulak IgG yanıtları	89
Tablo 4.60. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kabakulak IgG yanıtları.....	90
Tablo 5.1. Literatürde çocuklarda kanser tedavisi sonrası bir hatırlatma (rapel) dozu HBV aşısı yanıtını bildiren çalışmalar.....	100
Tablo 5.2. Literatürde tedavi sonrası KKK seronegatifliği ve bir doz aşı yanıtları.....	104

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bağışıklama, her yıl milyonlarca hayat kurtaran küresel bir sağlık ve kalkınma başarı öyküsüdür. Aşılar, koruma oluşturmak için vücudunuzun doğal savunmasıyla birlikte çalışarak hastalığa yakalanma risklerini azaltır. Günümüzde hayatı tehdit eden 20'den fazla hastalığı önleyecek, her yaştan insanın daha uzun ve sağlıklı yaşamasına yardımcı olacak aşılar vardır. Bağışıklama şu anda difteri, tetanos, boğmaca, grip ve kızamık gibi hastalıklardan her yıl 3,5-5 milyon kişinin ölümünü önlemektedir (1). Aşılar, çocukları bazı kanser türleri de dahil olmak üzere hastalıklardan ve ayrıca hastaneye yatış, sakatlık ve ölümden korumanın güvenli ve etkili bir yoludur (2).

Ülkemizde de Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) kapsamında çocukluk aşı uygulamaları yapılmaktadır. Aşı uygulamaları rutin çocukluk dönemi aşı uygulamasına ek olarak risk gruplarının aşılmasını da kapsamaktadır (3-5).

Çocukluk çağı risk grubunda kronik böbrek hastalıkları (kronik böbrek yetmezliği, diyaliz ihtiyacı, nefrotik sendrom vb.), göğüs hastalıkları (primer siliyer diskinezi, kistik fibrozis vb.), kronik kalp hastalıkları, hematolojik hastalıklar (orak hücreli anemi vb.) kohlear implant, primer ve sekonder bağışıklık yetersizliği gibi birçok hastalık dahildir. Hematolojik ve onkolojik maligniteler, hematopoietik kök hücre ve solid organ nakli sekonder bağışıklık yetersizliği nedenleri arasındadır (6).

Malignite tanısı konulan çocuklarda bağışıklama olumsuz etkilenmektedir. Bu durum tanı yaşına göre bebeklik aşılmasının aksamasına, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı daha önceki aşılama ile kazanılmış antikör yanıtının kaybına neden olmaktadır (7). Bu nedenle, bu hastaların kanser tedavisi tamamlandıktan sonra aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı en iyi şekilde korunmasını sağlamak için en etkili aşılama programını uygulamak gerekmektedir (8). Literatürde kemik iliği nakli olmamış pediatrik kanser hastalarının aşılama ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Ancak Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sosyal Pediatri Bilim Dalı'nda Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centre for Disease Control and Prevention, CDC), Bağışıklama Uygulamaları Uygulama Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) ve Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezi Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (Infectious Disease Society of America, IDSA) bağışıklık baskılayıcı tedavi alan hastalara yönelik uluslararası rehberleri ve klinik tecrübeler doğrultusunda uzun yıllardır bu hastalara aşı uygulamaları yapılmaktadır.

Bu çalışmada amaç Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dal'ında altı yıl içinde (Ocak 2015- Aralık 2020) kanser tanısı ile kemoterapi alan ve tedavisi tamamladıktan sonra özel durum aşılması için Sosyal Pediatri bölümüne başvuran hastalara yapılan aşı uygulamalarının ve kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK), hepatit B, hepatit A, suçiçeği aşlarına serum antikor yanıtlarının değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aşının Tarihçesi ve Tarihte Önemi

İnsanın bir hastalıktan korunmak için bilinçli olarak başvurduğu ilk uygulama kendisini o hastalığa maruz bırakmak olmuştur. Bu konuda belgeye dayanan bilgilerin en eskisinde milattan sonra 590 yılında Çin’de hafif çiçek geçiren kişilerin lezyonlarının kabukları ile sağlam kişilerin aşılandığından bahsedilmiştir. Hindistan’da da 11. yüzyılda benzer uygulamaların yapıldığına yönelik yazılı kayıtlar bulunmuştur. Çin’de 18.yüzyılda yayınlanan bir tıp kitabında hasta kişiden temin edilen örneklerin dört farklı yöntemle sağlıklı kişiye inoküle edildiği yazmaktadır (9). Bu yöntem “*variolasyon*” olarak tanımlanmış olup, bu şekilde aşılananlar arasında ağır hastalık geçirenler ve ölenlerinde olduğu bildirilmiştir.

Bu yöntemin Çin’den Hindistan’a, oradan da Türkler aracılığı ile Avrupa’ya yayıldığı varsayılmıştır (10). Variolasyonun Avrupa’ya geçişi 18. yüzyılın başlarında olmuştur. Bu yöntem Jenner’in çiçek aşısını bulmasına dek bilinen tek aşı uygulamasıdır ve pek çok kişiye uygulanmıştır (11).

Birleşik Krallıkta yaşayan doktor Jenner 1796’da bir hasta vakanın çiçek lezyonundan alıp hastalığı geçirmemiş olan 8 yaşındaki bir çocuğun koluna enjekte ettirmiş ve bu çalışmasını variola aşılarının nedenleri ve etkilerine dair bir araştırma olarak yayınlamıştır (12).

Jenner’in keşfinden sonra hükümetler aşı üretimi için yatırım yapmaya başlamışlardır. On dokuzuncu yüzyıl boyunca Avrupa ve Kuzey Amerika’da çiçek aşısı yaptırmayı zorunlu kılan yasalar çıkarılmıştır. Yoğun aşılamalara rağmen gelişmekte olan ülkelerde başarılı olunamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu (UNICEF) gibi ilişkili örgütlerinin finansmanı ile aşı programları küresel olmaya başlamıştır. 1974 yılında DSÖ genişletilmiş aşılama programını yayınlamış ve aşılama oranları gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda hızla yükselmiştir. Bu kampanyalar sonrası son çiçek olgusu 1977’de Somali’de görülmüş ve hastalık tüm dünyada eradike edilmiştir (13).

Tablo 2.1. Aşıların keşfinde tarihsel süreç (14)

Yıl	Gelişme
1796	E. Jenner çiçek aşısını geliştirdi.
1885	Pastör gerçek anlamda ilk Kuduz aşısını denedi.
1935	Max Theiler Sarı Humma aşısını uyguladı.
1936	İnfluenza virüsünün embriyolu yumurtada üretilmesi başarıldı. İlk inaktif aşı üretildi.
1955	Jonas Salk tarafından formalinle inaktif edilmiş olan ilk Polio aşısı geliştirildi.
1963	Albert Sabin canlı atenué Çocuk Felci aşısını geliştirdi.
1969	Kızamık aşısı geliştirildi.
1971	Maurice Hilleman üçlü canlı virüs (Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık) aşısını geliştirdi.
1974	Meningokok etkenine karşı ilk kapsül polisakkarit aşısı geliştirildi.
1977	Pnömonokok etkenine karşı ilk kapsül polisakkarit aşısı geliştirildi.
1986	Hepatit B aşısı rekombinant DNA teknolojisiyle üretildi.
2000	Tersine aşılama denilen teknoloji geliştirildi. Bu teknikte patojen genomu kullanılmaktadır. Bu yolla üretilen Meningokok B aşısı 2013 yılında lisans aldı.
2013	İnfluenzaya karşı tamamıyla sentetik RNA aşısı geliştirildi.
200-2021	SARS COV-2'ye karşı inaktif, vektör bazlı ve mRNA aşıları ilk kez 2021 geliştirildi.

Jenner'in çiçek aşısını geliştirmesinden ve Avrupa ve kuzey Amerika'da uygulanmasından sonra diğer hastalıklara karşı aşılama çalışmalarında gelişmeler olmaya başlanmıştır (Tablo 2.1).

Louis Pasteur'un 1885'te kuduz aşısını keşfi insanlık tarihinde daha sonra pek çok aşının geliştirilmesine öncülük etmiştir (15).

2.2. Ülkemizde Aşılama Tarihi

Osmanlı Devleti'nin variolasyon yönteminin Avrupa'ya taşınmasında önemli rolü olmuş (16). Jenner metoduna göre Çiçek aşısı uygulaması başladıktan sonra 1800'lü yılların başında Osmanlı Devleti'nde aşı uygulamaları başlamıştır (17).

1886 yılında kuduz aşısının üretilip uygulanması için Pasteur Enstitüsüne eğitim için gönderilen hekim ve veterinerler ile 1887 Ocak ayı başında kuduz aşısı Türkiye'ye getirilmiş; aynı yıl ilk kuduz aşısı üretilmiştir. Aynı yıl Kuduz Tedavi Müessesesi kurulmuş ve 1892'de ilk çiçek aşısı üretimi başlamıştır (17).

27 Mayıs 1928 tarihinde toplum sağlığını koruma çalışmaları yapmak amacıyla kurulan Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünde 1936'dan itibaren tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, boğmaca, brusella, Bacille-Calmette-Guérin (BCG) aşısı,

difteri, tetanos, karma aşılar, tifüs, kuduz, çiçek, grip aşıları dahil 17 farklı tip aşı, kuduz serumu, akrep serumu üretilmeye başlanmıştır. Kurum çağın gereklerine uygun aletlerle yenilenmediği için 1996 yılında Difteri-Boğmaca-Tetanos (DBT) aşısı, 1998 yılında da BCG aşısı üretimi durdurulmuştur (15).

2020 yılına gelindiğinde yaşanan Coronavirüs-19 pandemisi, aşının ne kadar kritik ne kadar önemli olduğunu bütün dünyaya göstermiştir.

2.3. Aşılanmanın Faydaları ve Ülkemizde Uygulanan Aşılama Programları

Aşılama çocuk ve erişkinler için bulaşıcı hastalıkların azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasında toplumlar tarafından en yaygın kabul görmüş, en etkili ve en ekonomik girişimdir. Günümüze kadar uygulanan aşılama programları yaşamı tehdit eden pek çok hastalığın görülmesini azaltmıştır. Çiçek hastalığının eradikasyonu, poliomiyelit enfeksiyonlarının görülmemesi, kızamık enfeksiyonların eliminasyonu aşılama tarihindeki en önemli başarılarıdır.

DSÖ'nün yapmış olduğu “Güçlendirilmiş Çiçek Eradikasyon Programı” sonucu, 350 milyon yeni vaka görülmesi ve hastalığı bağlı 40 milyon kişinin ölümünün önüne geçildiği tahmin edilmektedir (18).

Aşılama tarihinde önemli bir başarı da çocuk felci (poliomiyelit) aşılmasına aittir. Çocuk felci 20.yüzyılın başında epidemilere yol açmış olup morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden bulaşıcı bir hastalıktır. 1950’lerde canlı ve cansız aşılar lisans aldıktan sonra, 1988 yılında Dünya Sağlık Asamblesinde alınan karar ile dünya çapında polio eradikasyon programları başlatılmıştır. Vahşi poliomiyelit vakaları 1988’den günümüze kadar %99 azaltılmıştır. 1988 yılında dünya genelinde 350.000 vaka sayısı aşılama programı sonucu 2019 yılında bildirilen toplam 175 vakaya düşürülmüştür. Günümüzde sadece Afganistan, Pakistan ve Nijerya’da hastalık görülmeye devam etmektedir (19).

Bileşik Krallık’da 1998-1999 yıllarında, 1530 meningokok enfeksiyonu vakası bildirilmiş olup, 150 vaka ölümle sonuçlanmıştır. Bu yıllarda meningokok enfeksiyonu 1 ile 5 yaş arası çocuklarda önde gelen ölüm sebeplerindendi. 1999-2000

yıllarında yapılan meningokok aşısı kampanyası ile vaka sayısında %60 azaldığı ve ölümlerde ciddi düşüş gerçekleştiği gözlenmiştir (18).

Neonatal tetanos (NT), gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir ve yılda 400.000'den fazla ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir. 1989 yılında Dünya Sağlık Asamblesinde alınan karar ile tüm dünyada aşılama programları başlatılmıştır (20). 2005 yılında yenidoğan tetanosunun bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırılması DSÖ, UNICEF ve Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu üye ülkelerinin tümü tarafından kabul edilmiştir (20, 21).

Bugüne kadar yapılan tüm bağışıklama çalışmaları ile her yıl aşısı ile önlenabilen hastalıklardan 3 milyon ölümün önüne geçildiği tahmin edilmektedir (18).

Türkiye’de ilk etkin ve sürekli aşısı uygulamaları 1930 yılında Çiçek aşılması zorunlu kılan yasa ile başlamıştır. İlerleyen yıllarda, 1937’de difteri-boğmaca, 1952’de BCG, 1963’de oral çocuk felci, 1968’de difteri-boğmaca-tetanos ve 1970’de de kızamık aşılmasına başlanmıştır. DSÖ öncülüğünde 1974 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı başlatılmış ve bu sayede gelişmekte olan ülkeler daha iyi bağışıklama oranlarına kavuşmuşlardır. Bu programın temel ilkesi, aşısı ile önlenabilir yedi hastalığa karşı (tüberküloz, polio, boğmaca, difteri, tetanos, kızamık ve hepatit) doğumdan itibaren bebeklerin en az %80’ini bağışıklamak ve bu oranı %95’e çıkararak aşısıyla önlenabilir hastalıkların tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 1981 yılında “Genişletilmiş Bağışıklama Programı” ve 1985 yılından itibaren “Ulusal Aşısı Kampanyaları” başlatılmıştır (22, 23).

Genişletilmiş Bağışıklama Programının hedefleri;

1. Her bir enfeksiyon etkeni için ülke genelinde %97 aşılama oranının sürdürülmesini sağlamak
2. 12-24 aylık bebeklerin %90’ını tam aşılı hale getirmek
3. 5 yaş altı (0-59 ay) aşısız ya da eksik aşılı çocukları tespit edip aşılama
4. Okul çağı çocuk aşılamalarında her bir antijende %95 aşılama oranına ulaşmak

5. Okul çağı çocuklarının rapel aşılarını tamamlamak,
6. Tespit edilen tüm gebelere uygun Tetanos-difteri (Td) aşısı uygulamak,
7. Ülkenin poliodan arındırılmış durumunu devam ettirmek,
8. Maternal ve neonatal tetanosu elimine etmek,
9. Kızamık eliminasyon programını yürütmek,
10. Kızamıkçık ve Konjenital Kızamıkçık Sendromunu kontrol altına almak,
11. Diğer aşı ile önlenebilir hastalıklar kontrol programlarını yürütmek,
12. Aşı güvenliğini sürdürmek,
13. Kayıt bildirim sistemini güçlendirmek (24),(22)

Genişletilmiş Bağışıklama Programının başlatılmasından günümüze kadar aşılanma programı sürekli geliştirilmiş ve güncellenmiştir. Ülkemizde yıllar içinde aşı takvimine eklenen ve uygulanan aşı programları Tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Türkiye’de Aşı Uygulamalarının Kronolojik Özeti (25)

1930: Çiçek aşısı
1937: Difteri, Boğmaca aşılması
1952: BCG aşılması
1963: Canlı polio aşılması
1968: DBT aşılması
1970: Kızamık aşılması
1981: Genişletilmiş Bağışıklama Programı
1985: Türkiye Aşı Kampanyası
1989: Polio Eradikasyonu Programı
1995: Polio Ulusal Aşı Günleri
1996: Kızamık Aşısı Hızlandırma Kampanyası
1997: Polio Mop-up
1998: Hepatit-B Aşılması ve son polio olgusu
2003: Kızamık Okul Aşı Günleri
2004: Erişkinlere tetanos aşısı uygulanması gereken her durumda Td aşısına geçiş
2005: Kızamık Aşı Günleri
2006: Kızamıkçık, Kabakulak ve Hib aşısının programa eklenmesi, Hepatit B ergen Aşılmasının başlatılması
2007: Beş bileşenli (DaBT-İPA-Hib) aşının kullanılmaya başlanması
2008: 7 bileşenli Konjuge pnömokok aşısının takvime girişi
2009: Anne-yenidoğan Tetanos Eliminasyonu
2010: İlköğretim 1. sınıfta Td ve Canlı polio aşısı yerine DaBT-İPA aşısının uygulanmasına geçilmesi
2011: 13 bileşenli konjuge pnömokok aşısının yapılmaya başlanması
2012: Hepatit A aşısının takvime girişi
2013: Suçiçeği aşısının takvime girişi

2013 yılında T.C Sağlık Bakanlığı Çocukluk dönemi aşı takvimine (Tablo 2.2) Suçiçeği aşısının da eklenmesi ile 13 hastalığa karşı (difteri, boğmaca, tetanos,

Hemophilus influenza tip b, çocuk felci, tüberküloz BCG, hepatit A, hepatit B, pnömokok, su çiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısı uygulaması tüm bebeklere ücretsiz olarak yapılmaktadır (3). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılı sağlık istatistiklerinde aşılama oranları üç doz DaBT aşısında %98, BCG aşısında %96, üç doz hepatit B aşısında %98, KKK aşısında %96 ve üç doz konjuge pnömokok aşısında %98 olarak bildirilmektedir (26).

Tablo 2.3. T.C Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 (3)

	Doğum	1.ayın sonu	2.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	9. ayın sonu	12.ayın sonu	18.ayın sonu	24.ayın sonu	48.ay	13.yaş
Hep B	I	II			III						
BCG			I								
DaBT-İPA-Hib			I	II	III			R			
KPA-13			I	II			R				
KKK						İD**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td											R
Hep A								I	II		
Suçiçeği							I				

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

Hep-B: Hepatit B Aşısı, BCG: Bacille Calmette-Guerin (Verem) Aşısı, DaBT-İPA-Hib: Difteri, asellüler Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b aşısı (Beşli Karma Aşı), KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı, DaBT-İPA: Difteri, asellüler Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı), OPA: Oral Polio Aşısı, Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanos Aşısı, KPA-13: Konjuge Pnömonokok Aşısı, 13 valanlı, R: Rapel (Pekiştirme)

Çocukluk çağında GBP çerçevesinde hem dünyada hem de ülkemizde aşılama kapsayıcılık hızlarının artması aşısı ile önlenabilir hastalıkların insidansında dramatik bir düşme sağlarken, bu hastalıkların epidemiyolojisinde de değişmeye neden olmaktadır. Aşısı ile önlenabilir hastalıkların hem göreceli olarak hem de gerçek vaka artışlarıyla ergenlerde ve erişkinlerde daha fazla görülmeye başlandığı bildirilmektedir. Bunun başlıca nedeninin aşılarla elde edilen bağışıklığın zamanla azalması, ergen ve erişkinlerde önerilen rapel aşısı dozlarının yapılmaması, çocukluk döneminde aşıları eksik kalan ya da hiç aşılanmayan kişilerin varlığı ile açıklanmaktadır. Bu durum ergen, erişkin ve yaşlıları aşısı ile önlenabilir hastalıklar açısından riskli gruplar haline getirmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı, çocukluk çağı rutin aşılama programı haricinde, çocukluk döneminde eksik aşıları olan ya da ek

aşılamalara ihtiyacı olanlar ile gebeler, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, bağışıklık yetmezliği olanlar ve diğer risk gruplarındaki erişkinlere yönelik aşılama çalışmalarını da yürütmektedir (4).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan diğer aşılama programları göçmen, mülteci ve sığınmacılara yönelik yapılmaktadır. Ülkemizin coğrafi konumundan dolayı son 30 yılda kitlesel göçlere (Irak, Bosna, Kosova, Makedonya gibi) maruz kalmış olup, son olarak 2011 yılından itibaren Suriye'den Türkiye'ye göç almaktadır. Göç edenlerde özellikle kızamık, ishali hastalıklar, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklar sık görülmektedir. Son yıllarda en çok göç aldığımız ülke olan Suriye'de 2013 yılında çocuk felci vakaları tespit edilmiştir. 2013-2015 yıllarında ülkemizde çeşitli illerde çocuk felci ve kızamık kontrol çalışmaları kapsamında yerli yabancı nüfusa OPA ve kızamık aşılımları yapılmıştır. 2016 yılında Suriye DSÖ tarafından çocuk felci açısından hassas ülkeler arasında gösterilmiştir. Ülkemizde kurulan Göçmen Sağlığı Merkezlerinde ulusal aşı programı tüm mülteci çocuklara uygulanmaktadır (27).

Ülkemizde aşılama ile ilgili birçok kurul, çalıştay ve program yürütülmektedir. Bu organizasyonlar ile dünyadaki aşıyla ilgili gelişmeler yakından takip edilmekte ve ülkemize uyarlanmaktadır. GBP'nin çalışmaları akademisyenlerin oluşturduğu Bağışıklama Danışma Kurulunun bilimsel önerileri ile yürütülmektedir. Bu kurul yılda en az iki kez toplanarak ulusal bağışıklama politikalarını, program ve stratejilerini belirlemekte, ülkemiz bağışıklama hizmetlerinin kaliteli ve etkili yürütülmesine önemli katkı sağlamaktadır (5).

2.4. Ülkemizde Ulusal Aşılama Programında Yer Alan, Aşı ile Korunabilen Hastalıkların Ve Aşıların Özellikleri

2.4.1. Tüberküloz Hastalığı VE BCG (Verem) Aşısı

2.4.1.1. Tüberküloz Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Tüberküloz, etkeni *M. tuberculosis* kompleksi olan bir enfeksiyon hastalığıdır. *M.tuberculosis* kompleksi 7 bakteri türünden oluşur. *M.tuberculosis* insan tüberküloz olgularının büyük kısmına neden olur. (28, 29).

Hastalık hava yolu ile bulaşır ve hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Aile içinde, okullarda ve hastanelerde bulaş yaygındır. Tüberküloz hastalığı en çok akciğerleri (%80) tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri (beyin, kemik iliği, kemik, ürogenital sistem) tutabilen bir klinik durumdur. Tüberküloz basili ile temas ettikten sonra hastalığın seyri latent enfeksiyon ve tüberküloz hastalığı olarak ilerler. Tüberküloz hastalığı, hücrel bağışıklıkla kontrol edilebilen, hücre içi bir enfeksiyondur. Hücrel bağışıklığın baskılandığı durumlarda (insan immün yetmezlik virüsü, maligniteler, primer bağışıklık yetmezlikleri) primer hastalık ve progresyon riski daha yüksektir. (28, 30). Aktif hastalığı olan hastalar tedavi edilmediklerinde yaklaşık %50 oranında ölüme neden olur (28, 31).

2020 yılında yayınlanan Global Tüberküloz Raporunda, küresel olarak, 2019 yılında tüberküloz hastalığına bağlı 1,4 milyon ölümle birlikte tahmini 10,0 milyon kişinin aktif tüberküloz hastalığı geliştirdiği, tüberküloz hastalarının %88'ini yetişkinler, %12'sini çocukların oluşturduğu bildirildi (30) .

2.4.1.2. BCG (Verem) Aşısı

BCG (Bacille-Calmette-Guérin) aşısı, *M. bovis* suşunun zayıflatılması ile hazırlanmış canlı bakteri aşısıdır. BCG aşısı, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit gibi komplikasyonların ortaya çıkışını azaltır. Ulusal aşı takvimimizde BCG

aşısı 2. ayda yapılmaktadır. Bağışıklık yetersizliği olan bebeklere BCG aşısı uygulanmamalıdır (24),(31),(25).

2.4.2. Difteri, Boğmaca, Tetanos Hastalıkları ve Aşıları

2.4.2.1. Difteri Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Difteri, *Corynebacterium diptheria*'nın neden olduğu akut bir hastalıktır. İnsanlar, *C. diptheria*'nın tek kaynağıdır. Enfeksiyon, solunum yolu damlacıkları ve cilt lezyonlarından gelen akıntılarla temas yoluyla yayılır (32, 33). *C. diptheria*, solunum yolu hastalığına ve cilt lezyonlarına neden olmaktadır. Difteri için inkübasyon süresi 2 ila 5 gündür. Ürettiği ekzotoksin en önemli virülans faktörüdür. Solunum yolu difteri hastalığının primer odağı, tonsiller ve farinks olup, membranöz nazofarenjit veya obstrüktif laringotrakeit yapar. Hastalık sırasında, psödomembran görünümü oluşur ve ödematöz mukozada kanama eşlik edebilir. Bütün insan hücrelerinin difteri toksinini için reseptör içerdiği gösterilmiştir. Toksin etkisi ile böbrek tübüllerinin nekrozuna, trombositopeniye, kardiyomiyopatiye (%10-25'inde) ve sinir demiyelinizasyona neden olmaktadır (34). Ölümün hava yolun bası veya toksin aracılı komplikasyonlar sonucu olur. Kutanöz difteri, yüzeysel, gri-kahverengi membranlar ile birlikte iyileşmeyen ağrısız ülserle karakterizedir. Ağrı, hassasiyet, eritem ve eksüda tipiktir. Difteri hastalığı bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır (35, 36).

20. yüzyıldan önce difteriye bağlı mortalite %30-50 iken, 1922 yılında difteri toksoid aşısının kullanımı ile bu oran %10 kadar düşmüştür (35, 37). GBP kapsamındaki ülkelerde difteri, halen önemli bir çocuk sağlığı sorunu olmakla birlikte daha küçük çocuklarda yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Difteri aşısı ülkemizde 1968 yılında DBT aşısı olarak aşılama programına dahil edilmiştir (3, 22).

2.4.2.2. Boğmaca Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in neden olduğu, uzun süreli paroksizmal öksürük nöbetleri ile seyreden solunum yollarının akut bir enfeksiyonudur. Sadece insanda hastalık oluşturur ve konak dışında yaşayamaz. Bulaş en sık hasta kişiden

solunum sistemi sekresyonları yani damlacık yoluyla gerçekleşir. *B. pertussis*'in trakea ve bronşlara lokalize olarak hastalığın gelişmesine ve immün sistemin bozulmasına neden olan çok sayıda virülans faktörü vardır (38, 39).

Boğmacanın kuluçka süresi genellikle 7 ila 10 gündür. Hastalığın klinik seyri üç aşamaya ayrılır. İlk aşama, nezle aşaması (kataral evre), sinisi başlangıçlı nezle (burun akıntısı), hapşırma, hafif ateş ve soğuk algınlığına benzer hafif öksürük ile karakterizedir. Öksürük giderek daha şiddetli hale gelir ve 1-2 hafta sonra, paroksizmal evre başlar. Ateş, hastalığın seyri boyunca genellikle minimum düzeydedir. Bu evrede karakteristik olarak, şiddetli öksürük atakları başlar. Paroksizmal öksürük ataklarında diğer bir karakteristik özellik olan nefes alma sesi olan “*inspiratory whoop*” sesi duyulur. Atak sırasında hastada, öksürüğe bağlı kusma, aşırı halsizlik, apne, siyanotik görünüm olabilir. Paroksizmal ataklar genellikle geceleri daha sık görülür ve Paroksizmal evre genellikle 1 ila 6 hafta sürer. Üçüncü evre iyileşme (konvalesan evre) dönemidir. Belirtiler 2 ila 3 hafta içinde azalarak düzelir. Daha önce aşılanmış ergenler, yetişkinler ve çocuklar *B. pertussis* ile enfekte olabilir, ancak bebeklere ve küçük çocuklara göre daha hafif geçirirler veya asemptomatik olabilirler (29, 39).

Yaşamın ilk altı ayında, özellikle prematüre bebeklerde çok ağır seyirli olup hastane yatışı gerektirir (29). Boğmaca hastalığının geçirilmesi yaşam boyu bağışıklık sağlamamaktadır. Bu sebeple aşılama yapılmalıdır (39). DSÖ, bebeklik döneminde boğmacadan korunmak için en az 3 doz aşılama önermektedir (40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1940-1945 yıllarında, yılda ortalama 175.000 vaka olmak üzere 1 milyondan fazla boğmaca vakası rapor edilmiştir. Selüler boğmaca aşısının uygulanmaya başlanmasının ardından 1970'lerde boğmaca insidansı giderek azalmıştır. 2018 yılında, global hedef popülasyonun %86'sına bebeklik döneminde önerilen üç doz DTB içeren aşı uygulanmıştır (40). Son yıllarda ABD, Kanada, Fransa, İtalya, Japonya gibi gelişmiş ülkelerin birçoğunda yüksek oranda yapılan aşılama uygulamasına rağmen boğmaca endemik olarak kalmıştır. Özellikle adolesanlarda olmak üzere erişkinlerde insidansı artmıştır (38, 39).

Boğmaca aşısı ülkemizde 1968 yılında DBT aşısı olarak aşılama programına dahil edilmiştir (41).

2.4.2.3. Tetanos ve Epidemiyolojisi

Tetanos, *Clostridium tetani*'nin ekzotoksinin neden olduğu akut, ölümcül bir hastalıktır. Tetanos direkt temas ile insandan insana bulaşmayan ancak aşı ile önlendiği bilinen tek hastalıktır. Tetanos, nörotoksin olan tetanospazmin adlı ekzotoksin aracılığı ile oldukça ölümcül seyreder (36, 42). Tetanos insana kontamine olmuş majör veya minör yaralar ile bulaşabilir. Tetanos elektif cerrahi, ameliyatlar, yanıklar, delici yaralanmalar, düşükler ve gebelik sonrası gelişebilir (35).

Bakteri ile kontaminasyon olduktan sonra ortalama inkübasyon süresi 8 gündür. Toksin hematojen ve lenfatik yol ile santral sinir sistemine etki eder. Klinik bulgular temelinde üç farklı tetanos formu tanımlanmıştır. En yaygın tip (bildirilen vakaların %80'inden fazlası) jeneralize tetanosdur. İlk belirti trismus veya kilitli çenedir, bunu boyun sertliği, yutma güçlüğü ve karın kaslarının sertliği izler. Tetanos toksini kortikal sinirleri etkilemediği için hastanın bilinci yerindedir. Diğer semptomlar arasında yüksek sıcaklık, terleme, yüksek kan basıncı ve epizodik taşikardi bulunur. Spazmlar sık sık meydana gelebilir, birkaç dakika sürebilir ve 3 ila 4 hafta devam eder. Tam iyileşme aylar alabilir. Lokalize tetanos, yaralanma bölgesi ile aynı anatomik bölgede kalıcı kas kasılmalarına neden olduğu, hastalığın nadir görülen bir şeklidir. Lokalize tetanos, genelleştirilmiş tetanosun başlangıcından önce olabilir, ancak genellikle daha hafiftir (29, 35, 36, 42). Sefalik tetanos, nadiren orta kulak florasında *C. tetani*'nin bulunduğu otitis media veya kafa yaralanmaları sonrasında ortaya çıkan, hastalığın nadir bir formudur. Özellikle yüz bölgesinde kraniyal sinirlerin tutulumu vardır (42).

Yenidoğan tetanosu, doğumdan 4 ila 14 gün içinde ortaya çıkan jeneralize tetanos şeklidir. Yenidoğan tetanosu, annenin bağışıklığı olmadığı durumda, özellikle de göbek kordonu steril olmayan bir aletle kesildiğinde ortaya çıkar. Yenidoğan tetanosunda semptomlar genellikle ortalama 7 gün sürer. Açlık ve ağlama ile birlikte emme ve yutma gibi fonksiyonlardaki ilerleyici beslenme güçlüğü görülür (36, 42). Tetanos hastalığı bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere aşı yapılmalıdır (35).

1940'ların sonlarında, tetanos toksoidi içeren aşılar ABD'de rutin çocukluk aşlarına dahil edildi. 1940'lardan sonra, bildirilen tetanos insidans oranları istikrarlı bir şekilde azaldı. ABD'de 2018'de ölüm olmaksızın 23 tetanos vakası bildirilmiştir (42).

Tetanos aşısı ülkemizde 1968 yılında DBT aşısı olarak aşılama programına dahil edilmiştir. 1994 yılında maternal ve neonatal tetanos (MNT) eliminasyon programı başlatılmıştır. Türkiye'de MNT'nin elimine edildiği 24 Nisan 2009 tarihinde DSÖ tarafından duyurulmuştur. Türkiye'de 2017 yılında 2'si ölümle sonuçlanan toplam 25 tetanos vakası görülmüş olup, vakaların tamamı aşısızdır (3, 21, 22).

2.4.2.4. Difteri Tetanos Boğmaca Aşılarının Özellikleri

DaBT (difteri, asellüler boğmaca, tetanos) aşısı üçlü karma aşıdır. Difteri ve tetanos toksoid aşı iken boğmaca inaktif bakteri aşısıdır. Tek başına tetanos toksoidi içeren preparatı; tetanos ile difterinin kombine pediatrik difteri- tetanos (DT) veya erişkin difteri-tetanos (Td) formu; tetanos-difteri ve tam hücre boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-boğmaca-tetanos (DBT) formu; asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-tetanos-asellüler boğmaca (DTaB) veya erişkin tetanos-difteri-asellüler boğmaca (Tdab) formu mevcuttur (4). Günümüzde 2, 4, 6. ayda ve rapeli 18. ayda uygulanan beşli karma aşı içerisinde DaBT, inaktif polio (İPA) ve *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) aşıları bulunur. Ülkemizde çocukluk çağından sonra rutin boğmaca aşısı uygulaması olmayıp, gelişmiş ülkelerde adölesan ve erişkinlere boğmaca aşısı uygulanmaktadır (23, 24).

2.4.3. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Hastalığı ve Aşıları

2.4.3.1. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Poliovirüs tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüs olup, Picornaviridae ailesindendir. Üç serotipi (serotip 1, 2, 3) vardır. Poliomyelit hastalığı üç tip poliovirüsten birinin enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkar. Paraliziyeye neden olur ve tedavisi yoktur. Poliovirüs sadece insandan insana bulaşır. Hastalık en sık 5 yaş altında ve bebeklerde görülür (43, 44).

Poliovirüs ile enfekte kişilerin %70'inde enfeksiyon asemptomatik seyreder. %24'ünde hafif hastalık formu (abortif form), %1-5'inde paralitik olmayan form (aseptik menenjit), 1/1000'inde paralitik enfeksiyon görülebilir. Paralitik poliomiyelitte felç başlangıcı için kuluçka süresi genellikle 7 ila 21 gündür. Semptomu olmayan enfekte bireyler, virüsü solunum sekresyonlarında ve dışkıda birkaç gün veya hafta boyunca yayar ve virüsü başkalarına bulaştırabilir (44).

Abortif poliomiyelitte (hafif hastalık formu), merkezi sinir sistemi tutulumu yoktur. Paralitik olmayan poliomiyelit için kuluçka süresi 3 ila 6 gündür. Hastalık üst solunum yolu enfeksiyonu (düşük ateş, boğaz ağrısı) veya gastrointestinal bulgular (bulantı, kusma, diare) olabilir. Hastalık bir haftadan kısa sürede tam iyileşme ile karakterizedir (43, 44).

Paralitik olmayan aseptik menenjitte, genellikle hafif hastalığa benzer bir prodromal dönemden birkaç gün sonra boyun, sırt veya bacaklarda sertlik gelişir. Artan veya anormal duyular (örneğin uzuvlarda, sırtta veya boyunda ağrı), baş ağrısı ve kusma da oluşabilir. Tipik olarak, semptomlar 2 ila 10 gün sürer ve ardından tam iyileşme gelir.

Çocuklardaki tüm çocuk felci enfeksiyonlarının %1'den azı flask paralizi ile sonuçlanır. Klinik, çocuklarda bifazik olabilir, ilk birkaç gün süren hafif hastalık, 1 ila 3 günlük semptomsuz bir dönem, ardından baş ağrısı, ateş ve ense sertliği gelişir. Paralizi genellikle 2 ila 3 gün içinde ilerler. Ergenler ve yetişkinler arasında, hafif hastalık genellikle yoktur ve daha şiddetli ağrı ve felç geçirirler. Paralizi tipik olarak asimetriktir, proksimalde daha şiddetlidir ve derin tendon reflekslerinin olmaması veya azalması ve sağlam duyu ile ilişkilidir. Paralizi gelişen hastaların %10'u tam olarak iyileşir, %80'inde kalıcı paralizi gelişir ve mortalite %10'dur (29, 43, 44). Çocuklukta paralitik poliomiyelite yakalanan kişilerin %25 ila %40'ında, 15 ila 40 yıl sonra, kas ağrısı ve güçsüzlüğün artması ile karakterize "post-polio sendromu" gelişebilir. Bu sendromu yaşayan kişiler çocuk felci virüsü bulaştırmazlar (44).

Dünyada aşı öncesi dönemde 1952'de 21.000'den fazla felçli vaka rapor edilmiş olup, aşı sonrası 1960'da sadece 2.525 ve 1965'te 61 vaka rapor edilmiştir. 1988 yılında

çocuk felci hastalığının 125'ten fazla ülkede yılda 350.000 kişiyi felç ettiği tahmin edilmektedir (44).

Türkiye, son polio vakasının 1998'de görülmesinden sonra, 21 Haziran 2002 tarihinde DSÖ Avrupa Bölgesi ile birlikte poliovirüsden arındırılmış ülke sertifikası almıştır. Bununla birlikte AFP (Akut Flask Paralizi) sürveyansının ve yüksek aşılama oranlarının devam etmesi gerekmektedir. Günümüzde sadece Afganistan, Pakistan ve Nijerya'da hastalık görülmeye devam etmektedir (45).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında yayınladığı genelgede ülkemizin coğrafik konumundan dolayı ve sınır ülkelerdeki olumsuz koşullar nedeni ile polio açısından risk altında olduğu ve aşılama devam edilmesi gerektiği belirtilmektedir (46).

2.4.3.2. Çocuk Felci (Poliomiyelit) Aşılarının Özellikleri

İnaktif poliomyelit aşısı (İPA, Sabin) ve canlı oral poliomyelit aşısı (OPA, Salk) olmak üzere iki tür poliomyelit aşısı vardır. DSÖ, poliomyeliti eradike eden, aşılama oranları yüksek olan ve yüksek aşılama oranlarını sürdüren (%90'dan fazla) ve iyi bir sürveyans sistemi olan ülkelerin İPA'ya geçebileceklerini belirtmektedir. İPA-canlı aşı ardışık şemasından beklenti, canlı aşıya bağlı paralitik poliomyelit olgularını %50 azaltması, polio eradikasyonunun sağlanmasıdır. Ülkemizde 2008 yılından bu yana, DaBT-İPA-Hib karma aşısı içinde İPA ve 6. ve 18. aylarda iki doz ağızdan canlı polio (OPA) aşısı olarak uygulanmaktadır (25, 47). OPA sonrası nadir de olsa akut paralitik poliomyelit riski olduğundan bağışıklığı baskılanmış kişilere ve fekal yolla atıldığı için onlarla yakın temasta olan kişilere yapılmamalıdır (25, 44).

2.4.4. Haemophilus Influenzae Tip B (HİB) Hastalığı ve Aşısı

2.4.4.1. Haemophilus Influenzae Tip B (HİB) Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Haemophilus influenzae, insanda özellikle infantlarda ciddi invaziv bakteriyel hastalık etkenidir. Hib insandan insana damlacık yolu ile bulaşır. Ağır ve invaziv

Haemophilus influenzae enfeksiyonlarının başlıca etkeni *Haemophilus influenzae* tip *b*'dir. Vücuda üst solunum yolu aracılığı ile girer ve farinks mukozasına yerleşir. (48).

5 yaşından küçük aşılanmamış çocuklar invaziv Hib hastalığı açısından yüksek risk altındadır. İnvaziv Hib enfeksiyonları en sık 6 ila 18 ay arasında görülür. *Haemophilus influenzae* tip *b* ile gelişen invaziv hastalıklar menenjit, epiglottit, pnömoni, ampiyem, artrit, selülit, osteomyelit ve perikardittir. Otitis media, sinüzit ve bronşiolit gibi solunum yolu hastalıklarına *Haemophilus influenzae*'nın tiplendirilemeyen suşları daha sık etken olsa da *Haemophilus influenzae* tip *b* de neden olabilir. Daha az olarak epididimit, endokardit, peritonit ve trakeite neden olabilir. Sıklık olarak bakıldığında Hib bağlı enfeksiyonların %52'si menenjit, %12'si pnömoni, %10'u epiglottit, %26'sıda diğer klinik hastalıklardan oluşmaktadır (29, 49, 50).

Aşı öncesi dönemde vakaların yarısından fazlası menenjit olup, invaziv Hib hastalığının en yaygın klinik şeklidir. İşitme bozukluğu veya diğer nörolojik sekeller, hayatta kalanların %15 ila %30'unda görülür. Vaka ölüm oranı, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen %3 ila %6'dır (49, 51). İnvaziv hastalığa yatkınlık oluşturan faktörler arasında orak hücre hastalığı, aspleni, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, belirli immün yetmezlik sendromları ve malign neoplazmalar yer alır (29).

ABD'de 1987'de konjuge Hib aşısı lisans almış olup kullanılmaya başlanılmıştır (48, 51). 1980'lerin başında, ABD'de yılda yaklaşık 20.000 vakanın, özellikle beş yaşından küçük çocuklarda meydana geldiği tahmin ediliyordu (51).

DSÖ, Hib konjuge aşılarının güvenli ve etkin olduğunu, tüm rutin çocuk aşı programlarına dahil edilmesini önermektedir. Çünkü hastalık riski altı aydan iki yaşına kadar olan çocuklar için oldukça yüksektir (52).

2.4.4.2. *Haemophilus Influenzae* Tip B (HİB) Aşısının Özellikleri

Hib aşısı ülkemizde 2006 yılında ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Ülkemizde çocuklara ulusal aşı takviminde beşli karma aşı (DaBT-İPA- Hib) içinde 2, 4, 6 ve 18. aylarda yapılır. Beş yaşından sonra ve erişkinde sadece risk gruplarına

yapılır. Bu risk grupları; splenektomi uygulananlar, orak hücreli anemi, kompleman eksiklikleri, HIV pozitif hastalar, kök hücre nakli yapılanlar, doğumsal immün yetmezliği olanlar, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görenlerdir (4, 25).

2.4.5. Konjuge Pnömonokok Hastalığı ve Aşısı

2.4.5.1. Pnömonokok Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Pnömonokok insanlarda tüm organ ve sistemleri etkileyebilen invaziv hastalık nedenidir. Bulaş taşıyıcı veya hasta kişinin solunum sekresyonları (damlacık yolu) ile olur (53). Sağlıklı kişilerin %5 ile %90'ında nazofarenksten izole edilebilirler. Asemptomatik taşıyıcılık oranları okul çağındaki çocuklar arasında %20 ile %60 arasında, sağlıklı erişkinlerde %5-70 arasındadır (54).

Pnömonokok, invaziv pnömonokok hastalığı (osteomiyelit, odağı bilinmeyen bakteriyemi, bakteriyeminin eşlik ettiği pnömoni, septik artritis ve menenjit), bakteriyeminin olmadığı pnömoni ve lokal pnömonokok hastalığına (sinüzit, otitis media gibi invaziv olmayan enfeksiyonlar) neden olur. Pnömonokok, özellikle beş yaşından küçük çocuklarda, çocukluk çağı pnömonisinin en yaygın bakteriyel etkeni ve menenjitlerin en sık iki etkeninden biridir (55). Odağı bilinmeyen bakteriyemi, iki yaş ve altındaki çocuklarda invaziv pnömonokok enfeksiyonunun en sık görülen klinik şeklidir ve bu yaş grubundaki invaziv hastalıkların yaklaşık %40'ını oluşturur. Bakteriyeminin eşlik ettiği pnömoni, iki yaş ve altındaki çocuklarda invaziv pnömonokok hastalığının %25 ila %30'unu oluşturur. İnvaziv Hib enfeksiyonunun azalmasıyla birlikte, *S. pneumoniae* önde gelen neden haline gelmiştir (53, 56).

Pnömonokoklar, akut orta kulak iltihabının yaygın bir nedenidir ve mastoidit ve menenjit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Fonksiyonel veya anatomik asplenisi olan çocuklar, özellikle orak hücre hastalığı olanlar ve bağışıklığı baskılayan koşullara sahip çocuklar (HIV, primer immün yetmezlik), invaziv hastalık için çok yüksek risk altındadır. Çocuklarda invaziv pnömonokok hastalığı riskini artıran diğer durumlar arasında kronik kalp hastalığı, akciğer hastalığı (yüksek doz oral kortikosteroid tedavisi uygulanan astım hastaları dahil), karaciğer hastalığı, beyin omurilik sıvısı sızıntısı ve kohlear implantın olmasıdır (54, 57).

2015 yılında dünya genelinde beş yaş altı çocuklarda tahmini 5,83 milyon ölümün 294.000'inin pnömokok enfeksiyonlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. HIV ile enfekte olan çocuklarda ek 23.300 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (56).

Pnömokoklar ABD'deki tüm bakteriyel menenjit vakalarının yarısından fazlasının nedenidir ve her yıl yaklaşık 2.000 pnömokoka bağlı menenjit vakası meydana gelmektedir. 2019 yılında ABD'de pnömokok menenjiti ve bakteriyemisi yaklaşık 3.250 kişinin ölümüne neden olmuştur. ABD'de çocuklarda yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısının kullanılmasından sonra, bu yedi serotipin neden olduğu invaziv hastalığın çocuklarda %99 azaldığı, 13 bileşenli aşının uygulanmasından bu yana, bu 13 serotipin neden olduğu invaziv hastalığın çocuklarda %90 azaldığı bildirilmiştir (54).

Ülkemizde 2000 yılında yapılan ulusal hastalık yükü çalışmasına göre pnömokok 0-4 yaş ölümlere yol açan hastalıklar arasında ikinci sırada olup, insidansı 5511/100bin bulunmuştur. Toplum kaynaklı pnömonilerin de %27'sinin pnömokoka bağlı olduğu düşünülmüştür (58).

2.4.5.2. Pnömokok Aşılarının Özellikleri

Konjuge pnömokok aşısı (KPA) ve polisakkarit pnömokok aşısı (PPA) olmak üzere iki tür pnömokok aşısı vardır. Yedi bileşenli KPA aşısı 2000 yılında lisans almıştır (59). Yedi bileşenli KPA 2008 yılında, 13 bileşenli KPA'da 2011 yılında ülkemiz ulusal aşı takvimine dahil edilmiştir (22). Güncel ulusal aşı takviminde 2, 4 ve 12. aylarda 13 bileşenli KPA uygulanmaktadır. Polisakkarit aşının içeriğinde, invaziv pnömokok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotip yer almaktadır. İki yaşından küçük çocuklara PPA yapılmaz. PPA, iki yaşın üzerinde risk gruplarına, beş yıl ara ile iki doz uygulanır. PPA son yapılan 13 bileşenli KPA'dan en erken sekiz hafta sonra yapılmalıdır (24).

Pnömokok aşısı yapılması gereken risk grupları: Anatomik-fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, orak hücreli anemi, kronik akciğer ve kalp hastalığı,

diyabet, beyin-omurilik sıvı kaçağı, kohlear implant, immün yetmezlikli hastalardır (57).

2.4.6. Hepatit A Hastalığı ve Aşısı

2.4.6.1. Hepatit A Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Hepatit A virüsü (HAV), Picornavirüs ailesinde yer alan zarfsız bir RNA virüsüdür. İnsan tek doğal kaynaktır (60). Hepatit A için kuluçka süresi ortalama 28 gündür. Hastalık ani başlayan ateş, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma karın ağrısı koyu idrar açık renk gaita ve sarılık ile başlar. Klinik hastalık genellikle 2 aydan uzun sürmez, ancak hastaların %10 ila %15'inde 6 aya kadar uzayan veya tekrarlayan belirti ve semptomlar görülebilir. Altı yaşından küçük çocuklarda HAV enfeksiyonlarının çoğu (%70) asemptomatiktir. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde enfeksiyon genellikle semptomatiktir ve hastaların %70'inden fazlasında sarılık görülür. Hepatit A enfeksiyonu kronikleşmez ve ömür boyu bağışıklık bırakır (60, 61).

Hepatit A kronik karaciğer hastalığına neden olmaz, ancak zayıflatıcı semptomlara ve nadiren ölümcül olan fulminan hepatite (akut karaciğer yetmezliği) neden olabilir. Fulminan hepatit, mortalite oranı %80'e varan en şiddetli nadir komplikasyonudur. Genel vaka ölüm oranları, tüm yaşlar için %0,3 ile %0,6 arasında ve 50 yaş ve üzeri yetişkinler için %1,8'e kadar değişmektedir. Bununla birlikte, ölümcül olmayan hepatit A bile, tıbbi bakım ve iş kaybının ilişkili maliyetleriyle birlikte önemli morbiditeye neden olur. DSÖ, 2016 yılında dünya çapında 7134 kişinin hepatit A'dan öldüğünü tahmin etmektedir (viral hepatite bağlı ölümlerin %0,5'ini oluşturmaktadır) (62). Yüksek risk gruplarının aşılınması ve diğer halk sağlığı önlemleri, hepatit A vakalarının ve fulminan HAV enfeksiyonlarının toplam sayısını önemli ölçüde azaltmıştır (63).

Ülkemiz hepatit A açısından orta endemik bölgede yer almaktadır. 2012 yılında ulusal aşılama takvimine dahil edilmiştir. Bu nedenle aşı takvimimizde yer alması hastalığın görülme sıklığının çocukluktan daha ileri yaşlara kaymasını önlemektedir.

2.4.6.2. Hepatit A Aşısının Özellikleri

Hepatit A aşısı, inaktif virüs aşısı olup, 1991 yılında Avrupa’da, 1995 yılında ABD’de kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde 2012 yılında ulusal aşılama takvimine giren Hepatit A aşısı, 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere ve seronegatif sağlık çalışanlarına iki doz olarak uygulanmaktadır. İki doz Hepatit A aşısı sonrası antikor pozitiflik oranı %90-100’dür. Hepatit A aşıları iki doz olarak 0 ve 6.ayda uygulanmalıdır (47, 61). Hepatit A aşısı tek dozdan sonra bile yüksek oranda korunma sağlamaktadır. Bu nedenle erişkin aşı uygulamasında son zamanlarda tek doz aşının bile korunmada yeterli olduğu ancak ikinci doz yapılarak %100 korunma sağlanması açısından ikinci dozun önerildiği şeklinde bir yaklaşım vardır (4).

2.4.7. Hepatit B Hastalığı ve Aşısı

2.4.7.1. Hepatit B Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Hepatit B virüsü (HBV), hepatotrofik özelliğe sahip virüslerin yer aldığı Hepadnaviridae ailesinin üyesidir. HBV, akut veya kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerden hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan vücut sıvılarından parenteral veya mukozal maruziyet yoluyla bulaşır (64, 65).

Kuluçka süresi tipik olarak 60 ila 90 gün arasında değişmektedir. Bebekler ve küçük çocuklar genellikle asemptomatiktir. Bir yaşından küçük bebeklerin %1’inden azı, 1-5 yaş arası çocukların %5 ila %15’i ve beş yaşından büyüklerin %30 ila %50’si semptomatiktir. Akut enfeksiyonu olan yetişkinlerin yaklaşık %50’si asemptomatiktir (66).

Doğumda anneden bebeğe perinatal geçiş (dikey geçiş) ile veya yaşamın ilk yılında enfekte olan bebeklerin %90 kadarında kronik HBV enfeksiyonu gelişir (67). 1 ila 5 yaş arasında enfekte olan çocukların %25 ila %50’si kronik olarak enfekte olurken, enfekte olmuş daha büyük çocukların ve yetişkinlerin %5 ila %10’u kronik HBV enfeksiyonu geliştirir. Bağışıklığı baskılanmış veya altta yatan bir kronik hastalığı (örneğin, son dönem böbrek hastalığı) ile HBV ile enfekte olan hastalarda,

kronik enfeksiyon gelişme riski artar. Tedavinin yokluğunda, kronik HBV enfeksiyonu bebeklerin ve çocukların %25'e kadarının HBV ile ilişkili hepatoselüler karsinom veya sirozdan erken ölümüne neden olur (29, 68).

Kronik enfeksiyonu olan kişiler genellikle asemptomatiktir ve enfekte olduklarının farkında olmayabilirler; ancak, başkalarını enfekte edebilirler ve hepatit B taşıyıcısı olarak adlandırılırlar. Kronik enfeksiyon, kronik hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere HBV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur (68, 69).

DSÖ, 2019'da 296 milyon insanın kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığını ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon olduğunu tahmin etmektedir. 2019'da hepatit B, çoğunlukla siroz ve hepatoselüler karsinomdan olmak üzere tahmini 820.000 ölüme neden olmuştur (70).

Ülkemizde aşılama ile beş yaş altı çocuklardaki akut hepatit B hastalığı görülme sıklığı 1990 yılında yüz binde 6,2'den, 2018, 2019 ve 2020 yıllarında yüz binde 0,11'e düşmüştür. GBP'de yer alan, akut hepatit B hastalığı sıklığının beş yaş altı çocuklarda en az binde birin altına düşürülmesi hedefine 2009 yılında ulaşılmış ve bu hedef şu an sürdürülmeye devam edilmektedir (71).

2.4.7.2. Hepatit B Aşısının Özellikleri

Günümüzde yaygın olarak kullanılan, Hepatit B aşısı virüsün yüzey antijenini içeren ve rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisi ile üretilen ikinci kuşak hepatit B aşıları ilk kez 1986'da lisans almıştır (72).

Hepatit B aşısı 1998 yılında, kronik hepatit B virüs enfeksiyonunu önlemek, bununla ilişkili hastalık ve kanser insidanslarını azaltmak amacı ile ulusal aşı takvimimize eklenmiştir. Güncel aşı takvimimizde hepatit B aşısı ilk dozu bebek doğar doğmaz olmak üzere üç doz olarak 0., 1. ve 6. aylarda yapılmaktadır (4, 25, 29).

2.4.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Hastalığı ve Aşısı

2.4.8.1. Kızamık Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Kızamık virüsü, doğal kaynağı insan olan, Paramiksovirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Bulaş, damlacık yolu ile üst solunum yolundan veya konjonktivadan teması ile olur. Kızamık, döküntülü, akut sistemik enfeksiyona neden olur (73) .

Kızamığın inkübasyon süresi ortalama 8 ile 12 gündür. Prodromal dönemde hafif ateş, öksürük, boğaz ağrısı, fotofobi ve konjonktivit olabilir. Koplik lekeleri, ağız mukozasında, döküntüden 1 ila 2 gün önce prodromal dönemde ortaya çıkar ve kızamığa özgü olduğu düşünülmektedir. Cilt döküntüsüyle birlikte 2-3 gün süren yüksek ateş olur (29, 74).

Kızamık döküntüsü, makülopapüler olup, 5 ila 6 gün sürer. Saç çizgisinden başlar, sonraki 3 gün boyunca tüm vücuda yayılır. Lezyonlar parmak ucu ile basmakla soluklaşır. Döküntü, baştan ekstremitelere olacak şekilde görüldüğü sırayla kaybolur. İyileşme komplike olmayan kızamıklı kişilerde döküntü başlangıcından bir hafta sonra gerçekleşir (74, 75).

Kızamık komplikasyonları en çok beş yaşından küçük çocuklarda, 20 yaşından büyük yetişkinlerde, hamile kadınlarda, bağışıklığı baskılanmış kişilerde veya yetersiz beslenenlerde, özellikle A vitamini eksikliği olan çocuklarda görülür. Komplikasyonlar diare, otitis media, pnömoni, ensefalit, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ve ölümü içerir. SSPE, 100.000’de bir görülen, santral sinir sisteminin kalıcı kızamık virüs enfeksiyonu nedeni ile oluşan ilerleyici, kronik bir ensefalittir. Genellikle, enfeksiyon geçirildikten 7-10 yıl sonra görülür (76).

Kızamığa bağlı morbidite ve mortalitenin çoğundan sıklıkla sekonder viral veya bakteriyel patojenlerin neden olduğu pnömoni sorumludur. Pnömoni kızamık virüsünün kendisinden de kaynaklanabilir. İshal, sekonder enfeksiyonlara bağlıdır ve morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Keratokonjonktivit kızamığın ciddi bir komplikasyonu olup, kızamık aşısı ve A vitamini takviyesi yaygın olarak kullanılmadan önce sık görülen bir körlük nedeniydi. Hamilelikte kızamık, düşük

doğum ağırlığı, spontan düşük, intrauterin fetal ölüm ve anne ölümü riskinde artış ile ilişkilidir (75, 77-79).

Kızamık, aşı ile korunulabilir hastalıklar arasında %30 oranla en çok çocuk ölümüne neden olan hastalıktır. Kızamık aşısının yaygın olarak kullanılmadığı yıllarda her yıl yaklaşık 2,6 milyon ölüme neden olmaktaydı. 2000-2018 yılları arasında kızamık aşısı, tahminen 23,2 milyon ölümü önlemiştir. 2018'de dünya genelinde çoğu beş yaşın altındaki çocuklar olmak üzere 140.000'den fazla kızamık ölümü gerçekleşmiştir (80).

Kızamık, gelişmekte olan ülkelerde hala yaygın ve sıklıkla görülen ölümcül bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en büyüğü 2019'da, Fransa'da 2008-2012'de, İtalya'da 2013-2014'te, Bosna Hersek, Almanya, Avusturya, Kırgızistan ve Rusya'da 2015'te önemli salgınlar gözlenmiştir (74, 81).

Haziran 2012'den sonra ülkemizde de yurt dışından gelen importe vakalar ve ilişkili vakalar görülmüştür. Vaka sayılarındaki artış nedeniyle 2012 Aralık ayında Kızamık Bilim Danışma Kurulu'nun kararları doğrultusunda belirlenen bölgelerde tüm yaş gruplarını içerecek şekilde kızamık aşılması yapılmıştır (82). 2019 yılında vaka sayılarında azalma görülmüştür. 2019'da salgın riski olan bölgelerde 9-11.ayda ilave doz kızamık veya KKK aşısı uygulanmasına karar verilmiştir (83) .

2.4.8.2. Kızamıkçık Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Kızamıkçık (rubella) virüsü, Togavirüs ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Kızamıkçık konjenital enfeksiyon dışında hafif klinik bulgular ile seyreden döküntülü bir hastalıktır. Rubella virüsünün tek kaynağı insandır. Kızamıkçık virüsü insanda postnatal (akkiz, edinsel) kızamıkçık ve konjenital kızamıkçık sendromuna (KKS) neden olur. Virüs enfekte kişilerin solunum yolu sekresyonlarından hava yolu ile yayılarak bulaşır (84).

Klinik hastalık ateş, eritematöz makülopapüler döküntü ve lenfadenopati ile karakterize hafif hastalık ile sonuçlanır. Kızamıkçık döküntüsü makülopapülerdir ve maruziyetten 14 ila 17 gün sonra ortaya çıkar. Döküntü genellikle yüzde başlar ve daha sonra baştan ayağa ilerler. Yaklaşık üç gün sürer. Döküntü kızamıktan daha hafiftir,

birleşmez (84, 85). Eklem tutulumu adölesan kızlarda ve yetişkin kadınlarda daha yaygındır. Kızamıkçık geçiren yetişkin kadınların %70'inde geçici poliartralji veya poliartrit gelişir. Konjonktivit, testis ağrısı veya orşit kızamıkçık hastalığının diğer komplikasyonlarıdır. Ensefalit ve trombositopeni kızamıkçık hastalığının nadir komplikasyonlarıdır. Düşük trombosit sayısı ve vasküler hasara ikincil trombositopenik purpura görülebilir. Gastrointestinal, serebral veya intrarenal kanama da oluşabilir (29, 86).

Kızamıkçık enfeksiyonunun erken gebelikte geçirilmesi, düşüklere, ölü doğumlara ve bebeklerde ciddi doğum kusurlarına yol açabilir. KKS, sağırılık, göz anormallikleri (katarakt, glokom, retinopati, mikroftalmi) ve kardiyovasküler anormalliklere yol açan kalıcı sekel ile sonuçlanır. Konjenital kızamıkçık sendromunun önlenmesi, kızamıkçık aşılama programlarının temel amacıdır (87).

Kızamıkçık enfeksiyonları, önlenebilir konjenital doğum kusurlarının dünya çapında önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Aşı uygulanmadan önce her 1000 canlı doğumda 4 bebek konjenital rubella sendromu ile doğmaktaydı (88).

Ülkemizde 2006 yılında “Kızamıkçığın Eliminasyonu ve Konjenital Kızamıkçık Sendromunun Önlenmesi Programı” yürütülmeye başlanmıştır (5).

2.4.8.3. Kabakulak Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Kabakulak virüsü, *Paramyxoviridae* ailesindeki *Rubulavirus* cinsine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Kabakulak, sadece insanlarda görülen bir hastalıktır. Virüsün bulaşması doğrudan temas, damlacık yolu veya kontamine yüzeyler aracılığı ile olur (89). Virüs meninksler, tükürük bezleri, pankreas, testisler ve yumurtalıklar dahil olmak üzere birçok dokuya yayılır. Parotit (semptomatik vakaların %95'inde), orşit ve aseptik menenjit gibi diğer komplikasyonlara yol açar. Kabakulak hafif, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve eğer bir komplikasyon gelişmez ise sekel bırakmadan iyileşme görülür (90, 91).

Kabakulak komplikasyonları; orşit, ooforit, mastit, pankreatit, işitme kaybı, menenjit ve ensefalittir. Kabakulak hastalarında daha nadir olarak, nefrit, miyokardit

ve felç, nöbetler, kraniyal sinir felçleri ve hidrosefali dahil diğer sekeller de bildirilmiştir. Kabakulak enfeksiyonu ile ilişkili komplikasyonlar genellikle yetişkinler arasında çocuklardan daha yaygındır. Aşılanmış kişilerde kabakulak komplikasyonları aşılanmamış kişilere göre daha az olasıdır (90, 92).

Aşılanmamış hastalarda %10'a kadar klinik aseptik menenjit, %4'e kadar pankreatit ve %4'e kadar sensörinöral işitme kaybı meydana gelebilir. Menenjit genellikle hafiftir. İşitme kaybı genellikle geçicidir ancak kalıcı olabilir. Aşı sonrası dönemde, kabakulak geçiren tüm kişiler arasında bildirilen menenjit, ensefalit, pankreatit ve işitme kaybı (geçici veya kalıcı) oranlarının tümü %1 veya daha azdır. Hem aşıli hem de aşısız hastalarda kalıcı sekel ve ölüm çok nadirdir. Hamileliğin ilk trimesterinde geçirilen kabakulak vakalarında fetal ölümlerde ve hidrosefali riskinde artış bildirilmiştir (91, 92).

DSÖ, mortalite ve hastalık yüküne dayanarak, kızamık kontrolünü ve konjenital kızamıkçık sendromunun önlenmesini kabakulak kontrolünden daha yüksek öncelik olarak belirtmekle birlikte kabakulak aşısı kullanmaya karar veren ülkelerde kabakulak aşısının kızamık ve kızamıkçık aşıları ile birlikte kullanılması önerilmektedir (93).

Kabakulak aşısının lisans alıp yaygın olarak uygulanmasına 1960'larda başlanmıştır. Aşı öncesi dönemde kabakulak, tüm dünyada yaygındı ve aseptik menenjitin ve sensörinöral işitme kaybının önemli bir nedeniydi (91, 93). Ülkemizde KKK aşısı 2006 yılından itibaren uygulanmaktadır (5).

2.4.8.4. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısının Özellikleri

Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, canlı attenüe viral karma aşıdır. Ülkemizde ulusal aşılama takviminde ilk dozu 12. ayda ve ikinci dozu 48. ayda olmak üzere iki doz uygulanır. Daha önce aşılanmamış bir yaşından büyük çocuklar ve erişkinde KKK aşılması birer ay arayla iki doz şeklinde yapılır (4, 24).

Gebeler, gebelik planlayanlar, yumurtaya ve neomisine anafilaksi hikayesi olanlar, ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalarda (organ nakilliler, kemoterapi ve

radıyoterapi gören hastalar, kanser hastaları, ağır immünsüprese HIV hastaları) KKK aşısı uygulanması kontrendikedir (25).

2.4.9. Suçiçeği Hastalığı ve Aşısı

2.4.9.1. Suçiçeği Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Varicella zoster virüsü (VZV), *Herpesviridae* ailesinden zarflı bir DNA virüsüdür. Tek konağı insandır. Bulaş duyarlı kişilere solunum yolu (damlacık yolu) veya direkt temas ile olur. (94).

Suçiçeğinin klinik bulguları, inkübasyon süresinin sonunda döküntü ile başlar. Çocuklarda döküntü genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Döküntüler makülopapüler formda önce saçlı deride, yüzde veya gövdede görülür ve daha sonra ekstremitelere yayılır. Makülopapüler döküntü hızla (24 saat içinde) veziküler lezyonlara ilerler. Lezyonlar çok kaşıntılıdır. Makül, papül, vezikül, püstül ve kabuklanmanın aynı anda görülmesi hastalığa özgü bir klinik bulgudur. Lezyonlar ayrıca ağız mukozası, konjonktiva, kornea ve vajina mukozalarında da oluşabilir ancak veziküller hemen rüptüre oldukları için küçük ülserler şeklinde görülür ve kabuklanmadan iyileşirler. Döküntüler 1-2 haftada genellikle iz bırakmadan iyileşir (95, 96).

Sağlıklı çocuklarda klinik seyir genellikle hafiftir. Yetişkinler suçiçeği hastalığını daha şiddetli geçirebilir ve komplikasyon insidansı daha yüksek olabilir (95). Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar, yüksek ateş, yaygın veziküler döküntü ve yüksek komplikasyon oranları ile karakterize şiddetli ilerleyici bir suçiçeği formu geliştirebilir. İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte olan kişiler de ciddi, uzun süreli hastalık riski altındadır (96).

Primer suçiçeği enfeksiyonundan iyileşme genellikle ömür boyu bağışıklık ile sonuçlanır. Sağlıklı kişilerde ikinci bir suçiçeği vakası nadirdir; bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha sık görülür (95, 96).

Suçiçeği komplikasyonlarından en sık görülenler sekonder cilt enfeksiyonları, pnömoni, merkezi sinir sistemi tutulumu (akut serebellar ataksi, ensefalit, felç/vaskülopati) olup daha nadir olarak Reye sendromu, trombositopeni,

glomerülonefrit, artrit ve hepatit görülebilir. Primer viral pnömoni, bağışıklığı yeterli çocuklar arasında yaygın değildir, ancak yetişkinlerde en sık görülen komplikasyondur. Suçiçeği yetişkinlerde, bebeklerde ve ergenlerde diğer çocuklara göre daha şiddetli olma eğilimindedir (29). Gelişmiş ülkelerde, suçiçeği hastalığına bağlı, genel vaka ölüm oranları 100.000 vakada yaklaşık 2-4'tür. Yetişkinlerde ölüm riski 23-29 kat, bebeklerde dört kat daha yüksektir (97).

Suçiçeği aşılama programının uygulandığı 1995 yılından bu yana, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışlar ve suçiçeğine bağlı ölümler sırasıyla %93 ve %94 azalmıştır (98).

2.4.9.2. Suçiçeği Aşısının Özellikleri

Suçiçeği aşısı canlı attenüe bir aşıdır (99). Ülkemizde ulusal aşılama takvimine 12. ayda tek doz yapılmak üzere 2013 yılında eklenmiştir. 12 yaşından küçüklerde tek doz (>12 ay), 12 yaşından büyüklere ise 4-8 hafta ara ile 2 doz önerilir. İki doz aşı %90'dan fazla koruyuculuğa sahiptir (3, 100).

İmmünsüpresif hastalara, kemoterapi alan kanser hastalarına, lenfoma ve lösemi hastalarına, HIV ile enfekte hastalara ve gebelere suçiçeği aşısı yapılması kontrendikedir (98).

2.5. Ülkemizde Ulusal Aşı Programında Yer Almayan Önerilen Aşılar

Ülkemizde çocukluk çağı ulusal aşı programında yer almayan, Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım onayı olup önerilen, ancak ailelerin ücretli olarak temin edebildiği beş çeşit aşı bulunmaktadır. Bunlar Rotavirüs aşısı, meningokok A-C-W-Y suşu ve B suşu aşıları, İnsan papillomavirüs aşısı (HPV), 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı ve mevsimsel influenza aşısıdır.

Etkeni *Neisseria meningitidis* olan meningokok enfeksiyonları bakteriyel menenjit ve ağır septisemiye neden olurlar. *N. meningitidis*, dünyadaki bakteriyel menenjitin en yaygın nedenlerinden biridir ve büyük menenjit salgınları oluşturabilen tek bakteridir. Hastalığa bağlı mortalite oranı %10-15 arasında değişmekte olup, kalıcı sekel oranı %10-20 oranında görülmektedir (101). Yıllar içinde farklı aşılar

geliştirilmiş olup ülkemizde tetravalan konjuge aşı (A-C-W-Y suşları içerir) ve serogrup B aşısı uygulanmaktadır. Hayatın ilk yılından itibaren kullanılabilir. Meningokok aşıları hem çocuklara hem de risk grubundaki tüm bireylere önerilmektedir (102).

23 valanlı pnömokok aşısı ülkemizde rutin aşılama takviminde olmayıp sadece riskli gruplarda bulunan kişilere önerilmektedir (54, 57). Etkenin ve hastalığın özellikleri ülkemizde ulusal aşılama programında yer alan aşılar bölümünde bahsedilmiştir.

HPV, insanlarda mukozal ve genital enfeksiyonlara neden olmaktadır. Cinsel yolla bulaşan en sık hastalık etkenidir. Cinsel aktif kadın ve erkekler bulaş açısından risk altındadır. Yaklaşık 200 HPV tipi saptanmıştır. Kanserojen özelliklerine göre düşük riskli ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılır. HPV sıklığı yapılan tetkiklerde serviks, vajinal, vulva, anal, penis ve baş, boyun kanserlerinde değişken oranlarda saptanmaktadır. HPV 6 ve 11 etken olduğu servikal lezyonlar düşük dereceli olup genital siğillere neden olur. Düşük riskli HPV'ler prenatal geçiş ile yenidoğan ve süt çocuklarının solunum yollarında papillomların oluşumuna neden olabilir. HPV 16 ve 18 ise yüksek riskli kanserojen grubundadır. Tüm dünyada serviks kanserlerinde en sık izole edilen iki tip HPV 16 ve 18'dir (103). HPV ile ilişkili hastalıkların önlenmesine yönelik ilk aşı 2006 yılında ruhsatlandırılmıştır. Şu anda altı profilaktik HPV aşısı ruhsatlandırılmıştır. Bunlardan üçü bivalan aşı olup HPV 16 ve 18' i içermektedir. İki aşı kuadrivalan olup HPV 6, 11, 16 ve 18'i içermektedir. En son geliştirilen aşı dokuz valanlı olup Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'i içermektedir (104). Dört ve dokuz valanlı aşı hem erkek hem kadınlar için önerilmektedir. Ülkemizde dokuz valanlı aşı Ocak 2023'ten itibaren bulunmaktadır. HPV aşıları en erken 9 yaşından sonra, her iki cinsiyette uygulanabilmektedir. Hem dört hem de dokuz valanlı HPV aşıları 15 yaşından küçüklere 6-12 ay arayla iki doz, 15 yaş ve sonrasında 0,2,6 ay şemasıyla üç doz uygulanmaktadır. Sağlıklı bireyler haricinde özellikle kanserden kurtulanlar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha sonra HPV ile ilişkili maligniteler için daha fazla risk altındadır ve bu nedenle HPV aşılamasından fayda görüldüğü gösterilmiştir (105).

2.6. Çocukluk Çağında Onkolojik Maligniteler ve Tedavi Sonrası Bağışıklama

2020-2050 yılları arasında küresel çapta 13,7 milyon yeni çocukluk çağı kanseri vakası olacağını tahmin edilmektedir. Dünyada 0-14 yaş arası çocuklarda en yaygın kanserler lösemi olup ardından santral sinir sistemi (SSS) tümörleri ve lenfomalardır. 15-19 yaş arası çocuklarda en yaygın olanı lenfoma, epitelyal tümörler ve melanom grubudur (106).

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) pediatrik tümör kayıtlarına (2009-2021 yılları) bakıldığı zaman 24080 vakanın tamamında medyan yaş 6,7'dir (0-19; E/K 13461/10609, dört hermafrodit, altı bilinmeyen). Vakaların yaş dağılımı 0-4 yıl, %40,8; 5-9 yıl, %23,8; 10-14 yıl, %23,3; 15-19 yıl, %12,1 dir.

Tüm vakaların %24,2'si lösemiler olup, %75,8'inin onkolojik maligniteler (Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler %18,5, SSS, intrakraniyal/intraspinal tümörler %15,5, sempatik sinir sistemi tümörleri %8,2, malign kemik tümörleri %6,6, yumuşak doku sarkomları %7,2, retinoblastom %2,8, böbrek tümörleri %4,8) olduğu görülmektedir. Beş yıllık genel sağkalım %72,3 olarak saptanmıştır (107). DSÖ'nün 2018 yılı verilerine göre Türkiye'de 0-19 yaş arası 4733 kişiye yeni kanser tanısı konulmakta olup, mortalite ise 1393 olarak bildirilmiştir (108).

Son 40 yıl içinde çocukluk çağı kanserlerinde artış olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde uzun dönem sağkalım oranı yeni tedavilerin geliştirilmesi ile %60'lardan %85'e kadar artmış durumdadır. Temel bilimler ve dahili bilimlerin tarafında yapılan araştırmalar, multidisipliner geliştirilen tedavi protokolleri ve yeni geliştirilen ilaçlar sayesinde sağkalım oranları artmıştır. Sağkalım oranında artışla birlikte, hastaların uzun dönem izleminde bazı riskler ortaya çıkmaktadır. Kemoterapilerin toksisite ve yan etkilerine bağlı ikincil maligniteler, kardiyomiyopati, böbrek yetmezliği, işitme kaybı, enfeksiyon ajanlarına karşı kazanılmış antikorların kaybı, sekonder immün yetmezlik gibi komplikasyonlar görülmektedir (109).

Bağışıklık sisteminde oluşan baskılanma hastanın yaşına, kanserin türüne ve kemoterapi tedavisinin yoğunluğuna göre değişir. Pediatrik onkoloji hastaları

kemoterapötik ilaçların sebep olduğu, enfeksiyon ajanlarına karşı kazanılmış antikorların kaybından dolayı aşıyla önlenebilen hastalıklar için risk altındadır (7). Bağışıklık yanıtı, hasta kemoterapi tedavisi aldığı sürece baskılanır. Tedaviler kesildikten 3 ile 6 ay sonra normale döner. İmmüsupresif tedavi sırasında canlı aşılar kesinlikle kontrendikedir. Çocukluk çağı kanser hastalarının aşıyla önlenebilen hastalıklardan korunmasında en önemli faktör toplum bağışıklamasıdır (110).

Kanser tedavisi alan çocukların aşılama ile ilgili kesin bir rehber olmayıp, farklı yayınlarda canlı ve cansız aşılarla başlanması için önerilen süreler cansız aşılar için 3 ile 6 ay arasında olup, canlı aşılar için 6 ile 12 ay arasında değişmektedir (8, 111, 112) (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5).

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği , Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve diğer profesyonel dernekler ve kuruluşlarla birlikte, primer ve sekonder immün yetmezliği olan çocuklar ve yetişkinler için bağışıklama kılavuzları geliştirmiştir (113). İDSA, CDC ve AAP'nin kanser tedavisi alan çocuklara yönelik uluslararası rehberlerinde, eğer anti klonal B hücre tedavisi almadıysa (Ritüksimab), tedavi kesildikten üç ay sonra cansız aşılarla başlanması, eğer anti klonal B hücre tedavisi aldıysa altı ay sonra başlanılmasını önermektedir (114).

Aşı uygulaması hastanın immüsupresif tedaviden önce çocukluk aşılarının ve hastanın tedavi bitimi sonrası yaşına göre planlanması önerilmektedir (111).

Tablo 2.4. Kanser tedavisi sonrası canlı aşılar* için güncel öneriler

Kaynak (rehber)	Ülke/yıl	Süre**	Uygulama şekli
Moulik ve ark. (115)	Hindistan/2020	6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise iki doz aşılama yapılması
Rodrigues ve ark.(116)	Birleşik Krallık/2015	6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise iki doz aşılama yapılması***
Cesaro ve ark.(112)	İtalya/2014	6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması
IDSA (114)	ABD/2013	6 ay	Çocukluk aşıları eksik ise, CDC aşılama programına uygun aşılanması
Ruggiero ve ark.(117)	İtalya/2011	6-12 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması
Esposito ve ark(8)	İtalya/2010	6-12 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise iki doz aşılama yapılması

*KKK ve VZV için yapılan öneriler. **Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra aşı uygulaması için önerilen en erken süre. *** KKK aşısı için öneri bulunmaktadır. VZV aşısı için öneri bulunmamaktadır.

Tablo 2.5. Kanser tedavisi sonrası cansız aşılar* için güncel öneriler

Kaynak (rehber)	Ülke/yıl	Süre**	Uygulama şekli
Moulik ve ark. (115)	Hindistan/2020	6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması
Rodrigues ve ark.(116)	Birleşik Krallık/2015	6 ay	DBT-İPV-Hib, KPA ve meningokok bir doz hatırlatma aşısı,
Cesaro ve ark.(112)	İtalya/2014	6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması
IDSA (114)	ABD/2013	3 ay	Çocukluk aşıları eksik ise, CDC aşılama programına uygun aşılanması
Ruggiero ve ark.(117)	İtalya/2011	3-6 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması
Esposito ve ark(8)	İtalya/2010	3 ay	Çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma, eksik ise primer aşılama yapılması

*DBT, İPV, Hib, HAV, HBV, KPA, PPA, meningokok, HPV, için yapılan öneriler. **Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra aşı uygulaması için önerilen en erken süre.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Polikliniğine 1 Ocak 2015-31 Aralık 2020 yılları arasındaki altı yıllık dönemde başvurmuş, lenfoma ve solid organ tümörleri tanısı ile kemoterapi almış, hastalıkları remisyonda olan, aşılama planı ve takibi için başvuran çocuk ve ergenler dahil edildi.

3.1. Dahil Edilme Kriterleri, Çalışma Grubu

1. Lenfoma ve solid organ tümörleri tanısıyla Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi/Hacettepe Onkoloji Hastanesi Çocuk Onkoloji bölümünde kemoterapi almış olmak
2. Primer hastalığın remisyonda olması
3. Sosyal Pediatri polikliniğine başvuru yaşı 0-18 yaş arasında olması
4. Kemik iliği transplantasyonu yapılmamış olması
5. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Polikliniğine 1 Ocak 2015-31 Aralık 2020 yılları arasında başvurmuş olması,
6. Hastaların Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Sosyal Pediatri Bölümü tarafından izlenmiş/izleniyor olmaları.
7. Primer hastalığı remisyonda iken Sosyal Pediatri bölümünde takibine başlayıp, aşılama takvimi tamamlandıktan sonra izlemde relaps olan hastalar

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Koşulları

1. Lösemi tanısı olması
2. Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olması
3. Hastanın tıbbi verilerine ulaşamaması
4. Primer hastalığı remisyonda iken Sosyal Pediatri bölümünde takibine başlayıp aşılama takvimi tamamlanmadan relaps ve/veya exitus olan hastalar

5. Yabancı uyruklu olup T.C kimlik numarası olmayan hastalar: Sosyal pediatri bölümünde aşı uygulaması yapılamadığı ve aşı takip sisteminden aşı kaydı bilgilerine ulaşılamadığı için dahil edilmedi.

3.3. Verilerin toplanması

Çalışmanın etik kurul onayı alındıktan sonra Çocuk Onkoloji Bölümü'nde takipli olup, 1 Ocak 2015 tarihinden sonra Sosyal Pediatri Polikliniğine başvuran hasta listesi incelendi. Toplam 1216 hasta başvurusu saptandı ve bunlardan 683'ünün lenfoma ve solid organ tümörleri tanısı vardı. Belirlenen kriterlere göre;

- 20 hasta ilk başvurusunda 18 yaşın üstünde olduğu,
- 22 hasta kemik iliği nakli uygulandığı için,
- 3 hasta karaciğer nakli yapıldığı için,
- 6 hasta başka merkezde tedavi uygulanmış olduğu için,
- 5 hastanın onkoloji dosyası ve eski sistem bilgilerine ulaşılamadığı için,
- 16 hasta yabancı uyruklu olup T.C numarası olmadığı için,
- 25 hasta kemoterapi almadan önce veya tedavi uygulanırken başvurduğu ve tedavisi tamamlanmadığı için,
- 22 hastaya kanser tanısı olup kemoterapi dışında tedavi uygulandığı,
- 31 hasta çalışma kriterlerine uygun relaps olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 533 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Onkoloji dosyalarından tanı tarihi, tanı anı yaşı, histopatolojik tanısı, tedavi kesimi kabul edildiği tarih, radyoterapi uygulaması ve cerrahi işlem (biyopsi, tümör eksizyonu) verileri kaydedildi. Hastaların kanser tanısı uluslararası çocuk kanserleri sınıflandırmasına (International classification of childhood cancer third edition) uygun olarak değerlendirildi (118).

Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşılama Programına göre tanı yaşına kadar uygulanan çocukluk çağı aşı bilgileri Sosyal Pediatri bölümüne başvuru anamnezlerinden kayıt edildi.

Tedavisi tamamlanan hastalara uygulanan aşı bilgileri; anamnezden, aşı kartından, Nucleus bilgi sistemine entegre olan Ulusal Sağlık Sistemi (USS) ve Aşı Takip Sisteminden (ATS) elde edildi.

Konjuge pnömokok aşısı, 5'li karma aşı (DaBT-İPA-Hib), 4'lü karma (DaBT-İPA), Tdab, tetanos-difteri, hepatit A, hepatit B, suçiçeği, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak, Meningokok A-C-W-Y suşu, Meningokok B suşu, 23 valanlı polisakkarit Pnömokok aşısı, insan papilloma virüs aşısı, influenza aşıları ve uygulanan doz sayıları kaydedildi.

3.4. Serum Antikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum hepatit A, hepatit B, Varicella zoster, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak antikor düzeyleri geriye dönük olarak hastane elektronik kayıt sisteminden incelendi. Altı hastalık için serum antikor düzeyleri üç grupta değerlendirildi. Kanser tanısı konulduğu (tedavi başlanılmadan önce), primer hastalık tedavisi tamamlandıktan sonra (tedavi sonrası) ve varsa aşı uygulamasından sonra bakılan serum antikor düzeyleri kaydedildi. Hastaların tanı yılları 2002 ve 2019 yılları arasında olduğu ve yıllar içinde kullanılan cihaz ve kitlerde değişiklik olduğu için serum antikor titre düzeylerinin sayısal analizi yapılmadı. Antikor titre düzeyleri, referans aralıklarına göre koruyucu düzey antikor olması seropozitif (SP) ve yetersiz düzey antikor olması seronegatif (SN) olarak kaydedildi.

Anti-HAV total, anti-HBs, kızamık immunoglobulin G (IgG), kızamıkçık IgG, kabakulak IgG, Varicella zoster IgG serum antikor düzeylerinin sonuçları laboratuvar referansına göre seropozitif ve seronegatif olarak kaydedildi.

Serum antikor düzeyleri değerlendirilirken tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan serum antikor düzeyi iki şekilde değerlendirildi. Bakılan bir serum antikor düzeyi açısından tedavi öncesi seropozitif olup tedavi bitiminde seronegatif olduğu saptanan hastalar “antikor kaybı” olarak, tedavi öncesinden bağımsız olarak tedavi sonrası seronegatif olduğu saptanan hastalar “antikor eksikliği” olarak değerlendirildi (119).

Kaydedilen serum antikor düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı tarafından temin edilen ve üretici talimatlarına göre kullanılan ticari kitler ve yıllara göre değişiklik gösterebilen cihazlar ve yöntemlerle çalışılmıştır. Kullanılan cihaz ve kitler yıllara göre Tablo 3.1 de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hacettepe Üniversitesi merkez laboratuvarları serum antikor düzeyi tayini için kullanılan yöntemler, cihazlar ve yılları

Antikor	Yöntem	Yıl, Kullanılan Cihaz (Menşei)
HAV Total Ig G	Kemiluminesan mikropartikül enzim immunoassay yöntemi	2002-2007, AxSYM system (Abbott Laboratories, USA) 2007-2012, Architect system (Abbott Laboratories, USA) 2012-2016, Advia Centaur (Siemens Diagnostic, USA) 2016- , Architect system (Abbott Laboratories, USA)
Anti-HBs	Kemiluminesan mikropartikül enzim immunoassay yöntemi	2002-2007, AxSYM system (Abbott Laboratories, USA) 2007-2012, Architect system (Abbott Laboratories, USA) 2012-2016 Advia Centaur (Siemens Diagnostic, USA) 2016- Architect system (Abbott Laboratories, USA)
Kızamık Ig G, Kabakulak Ig G	Enzim immunoassay	2002- Euroimmun Diagnostics (Lubeck, Germany)
Kızamıkçık IgG	Enzyme Linked Fluorescent Assay	2002- VIDAS (bio-Merieux, France)
Varicella zoster Ig G	Enzim immünoassay	2002-2012 Captia (Trinity Biotech, USA) 2012-2017 NovaLisa (NovaTec Immundiagnostica, Austria) 2017- Euroimmun Diagnostics (Lubeck, Germany)

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 21.09.2021 tarihinde 16969557-1733 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır.

3.6. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına Windows için hazırlanan Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (SPSS) 22 versiyonu ile aktarıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak ortanca, aralık (en küçük ve en büyük değerler), ortalama, standart sapma (SD), sayı ve yüzde kullanıldı. Niceliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında, ikili gruplarda Mann Whitney U, ikiden çok grup olduğunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi, p değeri 0,05 ile 0,09 arasında ise anlamlı sınıra yakın olarak kabul edildi ve klinik ile birlikte değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

1 Ocak 2015 -31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sosyal Pediatri Polikliniği'ne başvuran ve çalışma kriterlerine uygun olan toplam 533 kanser tanılı hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların 304'ü (%57) erkek, 229'u (%43) kızdı (E/K: 1,3). Hastaların doğum tarihleri 1998 ve 2019 yılları arasındaydı. Tanı yaşı ortalama ($\pm$ SD) 5 yıl 10 ay ($\pm$ 57 ay) ortanca yaş 4 yıl 7 aydı (1 gün-16 yıl 8 ay). Kanser tanısı konulduğu zamanın, Mayıs 2002 ve Nisan 2020 arasında olduğu görüldü. Primer hastalığın tedavi süresi ortalama ($\pm$ SD) 11,7 ay ($\pm$ 12 ay), ortanca süre 7,9 aydı (27 gün-200 ay). Kanser tedavisi tamamlandığında hastaların yaşları ortalama ($\pm$ SD) 7 yıl 1 ay ($\pm$ 4 yıl 9 ay) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Hastaların tanı yaşları, 0-23 ay, 24-59 ay, 60-143 ay ve 144 ay ve üstü (18 yaşa kadar) olarak dört gruba ayrılarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Demografik özellikler	
Cinsiyet	n (%)
Erkek	304 (57)
Kız	229 (43)
Tanı yaşı	
Ortalama($\pm$ SD),	5 yıl 10 ay ($\pm$ 57 ay)
Ortanca(min-maks)	4 yıl 7 ay (1 gün-200 ay)
Tanı yaş grubu	n (%)
0-23 ay	143 (26,8)
24-59 ay	139 (26,1)
60-143 ay	163 (30,6)
144 ay ve üstü	88 (16,5)
Toplam	533
Tedavi süresi (ay)	
Ortalama($\pm$ SD),	11,7 ay ($\pm$ 12 ay),
Ortanca(min-maks)	7,9 ay (27 gün-127 ay)

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) (n:82, %15,4), santral sinir sistemi (SSS) tümörleri (n:70, %13,1) ve Hodgkin lenfomanın (HL) (n:64, %12) en sık ilk üç tanı olduğu görüldü. Tanıların dağılımı Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2. Hastaların kanser tanıları

Tanı	n	%
Non-Hodgkin lenfoma	82	15,4
Santral sinir sistemi tümörleri	70	13,1
Hodgkin lenfoma	64	12
Nöroblastom (NBL)	58	10,9
Yumuşak doku sarkomları	56	10,5
Renal tümörler	53	9,9
Retinoblastom (RBL)	43	8,1
Germ hücreli tümör	30	5,6
Kemik tümörleri	26	4,9
Langerhans hücreli histiositoz (LHH)	23	4,3
Hepatik Tümörler	16	3
Diğer tümörler*	12	2,3
Toplam	533	100

Diğer tümörler*: 10 hasta nazofarenks kanseri, 1 hasta plevra pulmoner blastom, 1 hasta özefagus adenokarsinomu

Kemoterapi dışında radyoterapi uygulaması, cerrahi işlem geçirme durumu, tedavi ile ilişkili diğer ilaçların kullanılma durumları (rituksimab, retinoik asit, hidrokortizon) ve çalışma kriterlerine uygun relaps olarak kabul edilen hasta bilgileri Tablo 4.3 de gösterildi.

532 hastanın 221’ine radyoterapi uygulandığı (%41,5), 302 hastaya (%56,7) primer tümöre yönelik eksizyon/enükleasyon uygulandığı saptandı. Bir hastanın radyoterapi veya cerrahi işlem uygulanma bilgisine ulaşılamadı.

Tablo 4.3. Kemoterapi Dışında Uygulanan Tedavi Özellikleri

	n	%
Radyoterapi (RT)	221/532	41,5
Cerrahi işlem		
Biyopsi	195	36,6
Eksizyon/Enükleasyon	302	56,7
Yok	35	6,6
Toplam*	532	100
Rituksimab (lenfoma tanılı hastalar)		
Evet	14/144	9,5
Retinoik Asit tedavisi (NBL tanılı hastalar)		
Evet	16/58	27,5
Hidrokortizon kullanımı	6/533	1,1
Uygun Relaps**	16/533	3

*Bir hastanın radyoterapi ve cerrahi işlem uygulama bilgisine ulaşamadı. **Aşı uygulaması tamamlandıktan sonra izlemde relaps olan hastalar

NBL tanılı 16 hastaya (n:54, %29,6) retinoik asit tedavisi alırken cansız aşılardan uygulandığı görüldü. HL ve NHL tanılı 14 hastaya (n:144, %9,5) rituksimab tedavisi uygulandığı görüldü.

Kanser tanısı öncesi, 469 hastanın çocukluk çağı aşılarının uygulandığı anamnezden veya mevcut kayıtlardan biliniyor olup, 64 hastada bilinmiyordu. Tanı öncesi 342 hastanın (n:469, %64,2) Ulusal Aşı Takvimi'ne uygun şekilde çocukluk çağı aşılarının tam olduğu (ilk 2 yaş aşıları ve tanı öncesinde uygulanmış okul aşılama), 127 (n:469, %23,8) hastanın çocukluk çağı aşılarının ise eksik olduğu görüldü. Çocukluk çağı aşıları en sık, aileden (öyküden) (399/533, %74,9) öğrenilmiştir. 187 hastanın tanı öncesi çocukluk çağı aşı kartı bilgisi hastane kayıtlarında mevcut olup, 53'ünün (n:187, %28,3) aşı kartının görüldüğüne dair kayıt bulunmuştur. Tanı öncesi aşı bilgileri Tablo 4.4 de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kanser tanısı öncesi çocukluk çağı aşı bilgileri

Tanı öncesi çocukluk çağı aşıları		
	n	%
Bilinmiyor	64	12
Tam	342	64,2
Eksik	127	23,8
Çocukluk aşılarının öğrenilme şekli		
Bilinmiyor	58	10,9
Aşı kartından	51	9,6
Sistem	25	4,7
Sözel (Aile beyanı)	399	74,9
Aşı kartı		
Sorgulanmayan	346	64,9
Var	53	9,9
Yok	134	25,1
Anamnez bilgisi		
Yeterli	363	68,1
Yetersiz	170	31,9
Toplam	533	100

Kanser tedavisi sonrası ilk aşı uygulaması iki şekilde gerçekleşmiştir: Ankara dışından başvuran hastalara ikamet ettiği şehirde (dış merkez), aile sağlığı merkezlerinde veya uzman doktor tarafından ya da Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk hastanesi Sosyal pediatri bölümünde aşı uygulaması yapılmıştır. 2014 yılından önce tedavisi biten 208 hastanın aşı uygulamasının çoğunlukla dış merkezde yapıldığı görülmüştür. (Tablo 4.5)

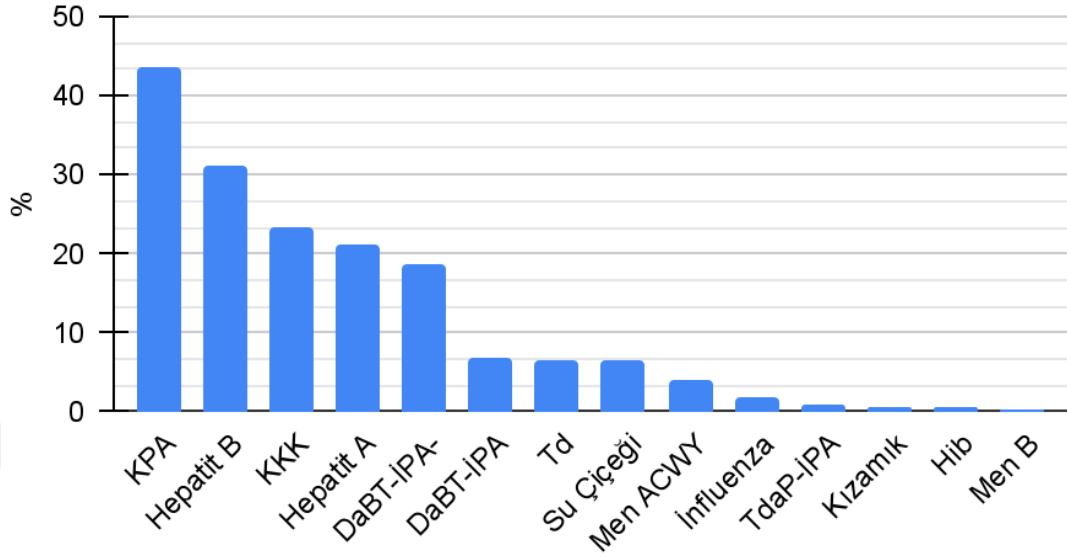
Tablo 4.5. Kanser Tedavisi Sonrası İlk Aşının Uygulandığı Yer

İlk Aşı Uygulama Yeri	n	%
Dış Merkez*	158	29,6
Sosyal pediatri polikliniği	350	65,7
Bilinmiyor	25	4,7
Toplam	533	

*Ailenin ikamet ettiği şehirde aile sağlığı merkezi/çocuk hastanesi

Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra uygulanan ilk doz aşı en sık konjuge pnömokok aşısı (KPA) olup, 232 kişiye (%43,5) uygulandığı, ikinci sıkkılıkta hepatit B

aşısı 165 kişiye (%31), üçüncü sıkkıkta KKK aşısı 125 kişiye (%23,5) uygulandığı görüldü (Grafik 4.1). 25 (%4,7) hasta için kayıtlı aşı bilgisi olmadığı görüldü.



Grafik 4.1. Tedavi sonrası uygulanan ilk aşı

Anamnezden 17 (%3,3) hastaya tedavi sonrası aşı uygulandığı öğrenildi ancak uygulanan aşıların kayıtlarına ulaşamadı. 508 (%95,3) hastaya tedavi sonrası en az bir doz aşı uygulandığı saptandı. 491 (%92,1) hastaya ilk başvuruda 884 doz aşı uygulandığı belirlendi.

Kanser tedavisi sonrası, 455 kişiye (n:533, %85,4) en az bir doz KPA, 430 kişiye (n:533, %80,7) KKK ve 356 kişiye (n:533, %66,8) hepatit B aşısı uygulandığı saptandı (Tablo 4.6).

Difteri tetanos boğmaca ve poliovirüs aşıları çoğunlukla karma aşı preparatları şeklinde uygulanmıştır. Bir veya daha fazla dozda uygulanan difteri ve tetanos toksoidi içeren aşıların [5'li karma (DaBT-İPA-Hib), 4'lü karma (TdaB-İPA) ve Td] toplam 556 doz, inaktif poliovirus içeren aşıların 5'li karma aşı, 4'lü karma aşı]] toplam 394 doz uygulandığı görülmüştür.

Meningokok A-C-W-Y suşuna karşı 307 kişiye (%57,6), meningokok B suşuna karşı 52 kişiye (%9,8) en az bir doz aşı uygulandığı görüldü.

HPV aşısının 52 kişiye (%10,1) en az bir doz, polisakkarid pnömokok aşısının 139 (%26,1) kişiye bir doz uygulandığı görüldü. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. En az bir doz uygulanan aşılardan sayısal verileri*

Aşı	Uygulanan Toplam Doz Sayısı ve Yüzdesi	
Ulusal Takvim Aşıları	n	%
Konjuge pnömokok aşısı	455	85,4
Kızamık kızamıkçık kabakulak	430	80,7
Hepatit B	356	66,8
Hepatit A	344	64,5
DaBT-İPA-Hib	228	42,8
Suçiçeği	200	37,5
Covid-19 (Comirnaty®)	167	31,3
Td	162	30,4
DaBT-İPA	106	19,9
Covid-19 (Coronovac®)	57	10,7
Takvim Dışı Aşılar		
Meningokok A-C-W-Y	307	57,6
Polisakkarid pnömokok aşısı	139	26,1
Mevsimsel İnfluenza	103	19,3
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	94	17,6
Tdab-İPA	60	11,3
İnsan papilloma virüs aşısı	54	10,1
Meningokok B suşu	52	9,8

KPA: 3 doz, KKK: 2 doz, hepatit A: 2 doz, hepatit B: 3 doz, DaBT-İPA-Hib:4 doz, DaBT-İPA:2 doz, Td:2 doz, Tdab-İPA :2 doz, İnfluenza: 1 doz, suçiçeği: 2 doz, meningokok A-C-W-Y: 2 doz, meningokok B:2 doz, HPV aşısı:3 doz, PPA: 1 doz, Hib: 2 doz, Covid-19 aşıları: 3 doz

4.2. Hepatit A Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesi, 148 (n:533, %27,8) hastanın serum anti-HAV total antikor düzeyinin bilindiği, bunların 69'unun (%46,6) SP olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Kanser tedavisi sonrası, 45 hastanın serum anti-HAV total antikor düzeylerinin bilinmediği, bilinen 488 hastadan, 176'sının (%36) SP, 312'sinin (%64) SN olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası anti-HAV total antikor düzeylerinin durumu

	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n(%)	n(%)
Bilinmiyor	385(72,2)	_*
Seropozitif	69(13,0)	69(46,6)
Seronegatif	79(14,8)	79(53,4)
Toplam	533	148
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	45(8,5)	_*
Seropozitif	176(33,0)	176(36,0)
Seronegatif	312(58,5)	312(64,0)
Toplam	533	488

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar oranlamaya dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası, bakılan serum anti-HAV total antikor düzeyi, erkek hastaların 281'inde (n:304, %92,4), kız hastaların 207'sinde (n:229, %90,4) bilindiği, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %63,7 (n:281), kızlarda %64,3 (n:207) olduğu görüldü. Cinsiyete göre seronegatiflik durumunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0.900) (Tablo 4.8).

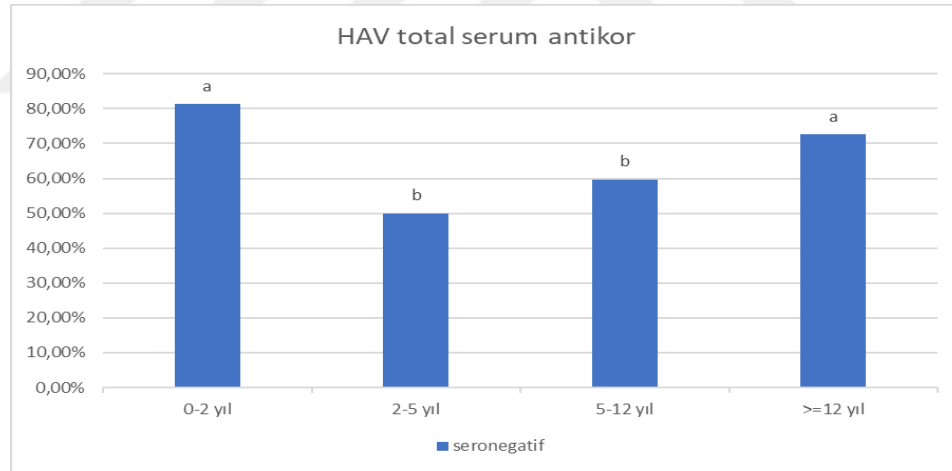
Kanser tedavisi sonrası, görülen serum anti-HAV total antikor düzeyleri tanı yaş gruplarına göre değerlendirildi. 0-23 ay grubunda 36 hasta, 24-59 ay yaş grubunda bir hasta, 60-143 ay yaş grubunda dört hasta ve 144 ay ve üstü yaş grubunda ise dört hastanın serum antikor düzeyi bilinmiyordu. Tedavi sonrası hastaların, 0-23 ay grubunda %81,3'ünün (n:107) ve 144 ay ve üstü olan grupta %72,6'sının (n:84) SN olduğu görüldü. Bu gruplardaki seronegatiflik durumunun, 24-59 ay (n:138, %50) ve 60-144 ay (n:159, %59,7) gruplarına göre daha yüksek oranda olduğu saptandı (p=0,000) (Tablo 4.8 ve Grafik 4.2).

Tablo 4.8. Tedavi sonrası anti-HAV total antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Anti-HAV total	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	102(36,3)	179(63,7)	281	0,900
Kız	74(35,7)	133(64,3)	207	
Toplam	176(33,0)	312(58,5)	488	
Yaş grubu				
0-2 yaş	20(18,7) ^a	87(81,3)^a	107	0,000*
2-5 yaş	69(50,0) ^b	69(50,0) ^b	138	
5-12 yaş	64(40,3) ^b	95(59,7) ^b	159	
>=12 yaş	23(27,4) ^a	61(72,6)^a	84	
Toplam	176(33,0)	312(58,5)	488	

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

** Tedavi sonrası anti-HAV antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı



a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grafik 4.2. Tedavi sonrası yaş gruplarına göre anti-HAV seronegatiflik durumu

Kanser tedavisi sonrası, bakılan serum anti-HAV total antikor düzeyleri, tanı gruplarına göre değerlendirildi. NHL (n:79, %49,4) ve SSS (n:66, %51,5) tümörleri tanılı hastaların, tedavi sonrası seronegatiflik oranının diğer tanılara göre daha düşük olduğu görüldü. HL (n:63, %73), NBL (n:48, %75), RBL (n:34, %76,5) ve germ hücreli tümör (n:27, %81,5) tanılı hastaların tedavi sonrası seronegatiflik durumu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,007) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi sonrası tanı gruplarına göre anti-HAV Total antikor düzeyleri

TANI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
	n (%)	n (%)	N
Hodgkin lenfoma	17 (27,0) ^a	46 (73,0)^a	63
Non-Hodgkin lenfoma	40 (50,6) ^b	39 (49,4) ^b	79
Santral sinir sistemi tümörleri	32 (48,5) ^b	34 (51,5) ^b	66
Nöroblastom	12 (25,0) ^a	36 (75,0)^a	48
Retinoblastom	8a(23,5) ^a	26(76,5)^a	34
Renal tümörler	19(40,4) ^{a,b}	28(59,6) ^{a,b}	47
Langerhans hücreli histiositoz	9(40,9) ^{a,b}	13(59,1) ^{a,b}	22
Kemik tümörleri	9(34,6) ^{a,b}	17(65,4) ^{a,b}	26
Yumuşak doku sarkomları	20(38,5) ^{a,b}	32(61,5) ^{a,b}	52
Germ hücreli tümör	5(18,5) ^a	22(81,5)^a	27
Diğer *	1(8,4)	11(91,6)	12
Hepatik tümörler *	4(33,3)	8(66,7)	12
Toplam	176	312	488

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır

* Bu tanı gruplarında 20 kişinin altında hasta olduğundan istatistiksel analizlere dahil edilmedi (p=0,007).

** Tedavi sonrası anti-HAV total antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Tedavi öncesinde ve sonrasında, 141 (n:533, %26,4) hastanın serum anti-HAV total antikor düzeyi bilinmektedir. Tedavi öncesi antikor düzeyi SP olan hastaların, 21'inin (%31,9) tedavi sonrası SN olduğu görüldü. Serum anti-HAV total antikoru kaybının %31,9 (n:66) oranında olduğu saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavi öncesi anti-HAV total antikoru durumunun tedavi sonrası değişimi

Anti-HAV Total Antikor Düzeyi	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi/ Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B	38(9,9)	**_
B/SP	116(30,1)	**_
B/SN	231(60,0)	**_
SP/B	3(4,3)	**_
SP/SP	45(65,3)	45(68,1)
SP/SN	21(30,4)	21(31,9)
SN/B	4(5,0)	**_
SN/SP	15(19,0)	15 (20,0)
SN/SN	60(76,0)	60(80,0)
Toplam	533	141

B/B: tedavi öncesi antikor düzeyi bilinmiyor, tedavi sonrası antikor düzeyi bilinmiyor

**Tedavi öncesinde ve sonrasında antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrasında kız hastalarda %39,3 (n:28), erkek hastalarda %26,3 (n:38) serum anti-HAV total antikor kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı (p=0,264) (Tablo 4.11).

Tanı yaşına göre, 0-2 yaş grubunda antikor kaybı oranı %100 (n:9) olup, tüm yaş grupları içinde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0,000) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-HAV total antikoru kaybı

Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Tanı yaşı				
0-23 ay	0	9(100,0) ^a	9	0,000
24-59 ay	15(71,4) ^b	6(28,6) ^b	21	
60-143 ay	22(88,0) ^b	3(12,0) ^b	25	
144 ay ve üstü	8(72,7) ^b	3(27,3) ^b	11	
Cinsiyet				
Erkek	28(73,7)	10 (26,3)	38	0,264
Kız	17 (60,7)	11 (39,3)	28	
Toplam	45(68,1)	21(31,9)	66	

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

*Tedavi öncesi ve sonrası anti-HAV antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Tanılara göre antikor kaybının en fazla NBL (n:4, %100) ve diğer tümörlerde (n:3, %66,7), en az SSS tümörleri (n:12, %16,7), HL (n:10, %20) ve NHL (n:10, %20) hastalarında olduğu görüldü. Serum anti-HAV total antikor kaybında tanı grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,168) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kanser tanıları göre anti-HAV total antikoru kaybı

Tanı	Tedavi öncesi/Tedavi sonrası anti-HAV Antikor Düzeyi		
	SP/SP	SP/SN	Toplam*
	n (%)	n (%)	n
Hodgkin lenfoma	8 (80,0)	2(20,0)	10
Non-Hodgkin lenfoma	8(80,0)	2(20,0)	10
Santral sinir sistemi tümörleri	10(83,3)	2(16,7)	12
Nöroblastom	0(0,0)	4(100,0)	4
Retinoblastom	0	0	0
Renal tümörler	5(62,5)	3(37,5)	8
Hepatik tümörler	4(80,0)	1(20,0)	5
Kemik tümörleri	2(66,7)	1(33,3)	3
Yumuşak doku sarkomları	2(66,7)	1(33,3)	3
Germ hücreli tümör	4(57,1)	3(42,9)	7
Diğer	1(33,3)	2(66,7)	3
Langerhans hücreli histiositoz	1(100,0)	0(0,0)	1
Toplam	45(68,2)	21(31,8)	66

*Tedavi öncesi ve sonrası anti-HAV antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, p= 0,168

Kanser tedavisi sonrası, serum anti-HAV total antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 hastadan 344'üne (%64,5) en az bir doz hepatit A aşısı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastalardan 103'üne (n:533, %19,3) sadece bir doz ve 241'ine (n:533, %45,2) iki doz aşı uygulandığı görüldü. Tedavi sonrası SN olan 309 kişiden; birimimizde takipleri yapılan, 79 kişiye (%25,5) sadece bir doz, 208 kişiye (%67,3) toplam iki doz hepatit A aşısı uygulandığı görüldü. SN olan 287 kişiye (n:309, %92,8) en az bir doz aşı uygulanmış, 223 (%77,7) kişinin aşı antikor yanıtına bakılmıştır. Bu vakaların 61'inin birinci doz yanıtına bakıldı ve %83,6'sının (51/61) SP olduğu bulundu. 162

kişide ikinci doz aşı yanıtına bakıldı ve %98,8'inin SP (160/162) olduğu bulundu. İki doz hepatit A aşısı sonrası koruyucu düzeyde antikor oluşumu bir doz aşırıya göre daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla %98,8 ve %83,6) ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hepatit A negatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası durumu

Aşı yanıtı	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p
Doz sayısı	n (%)	n (%)	n	
1 Doz	51 (83,6)	10 (16,4)	61	0,000
2 Doz	160(98,8)	2(1,2)	162	

* Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası kız hastaların %89,3'ünün (n:28), erkek hastaların %78,8'inin (n:33) koruyucu düzeyde antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü ($p= 0,319$). İki doz aşı sonrası kızların %97,1'inde (n:70), erkeklerin %100'ünde (n:92) seropozitiflik olduğu görüldü. Bir ve iki doz aşı yanıtları cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0,185$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Cinsiyete göre bir ve iki doz hepatit A aşı yanıtı

	1.doz				2.doz			
AŞI								
YANITI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n	
Erkek	26 (78,8)	7 (21,2)	33	0,319	92(100,0)	0(0,0)	92	0,185
Kız	25(89,3)	3(10,7)	28		68(97,1)	2(2,9)	70	

* Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası hepatit A seropozitifliği en az SSS (n:5, %40), en çok NHL (n:7, %100), yumuşak doku sarkomu (n:7, %100) ve renal tümörler (n:7, %100) tanıli hastalarda saptandı ($p=0,257$) (Tablo 4.15). İkinci doz hepatit A aşısı yanıtı bilinen iki (n:162, %1,8) hasta SN olup, tanıları kemik tümörü ve yumuşak doku sarkomudur.

Hastalar tanı gruplarına göre incelendiğinde bir ve iki doz aşı sonrası antikor yanıtında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0,25$, $p=0,115$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tanılara göre bir ve iki doz hepatit A aşı yanıtı

	1.DOZ			p	2.DOZ			p
	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*		Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	
TANI	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
Hodgkin lenfoma	9(75,0)	3(25,0)	12	0,257	26(100,0)	0(0,0)	26	0,115
Non-Hodgkin lenfoma	9(100,0)	0(0,0)	9		18(100,0)	0(0,0)	18	
Santral sinir sistemi tümörleri	2(40,0)	3(60,0)	5		20(100,0)	0(0,0)	20	
Nöroblastom	5(83,3)	1(16,7)	6		16(100,0)	0(0,0)	16	
Retinoblastom	3(75,0)	1(25,0)	4		8(100,0)	0(0,0)	8	
Renal tümörler	6(100,0)	0(0,0)	6		20(100,0)	0(0,0)	20	
Langerhans hücreli histiositoz	2(100,0)	0(0,0)	2		9(100,0)	0(0,0)	9	
Kemik tümörleri	2(66,7)	1(33,3)	3		5(83,3)	1(16,7)	6	
Yumuşak doku sarkomları	7(100,0)	0(0,0)	7		15(93,8)	1(6,3)	16	
Germ hücreli tümör	4(80,0)	1(20,0)	5		15(100,0)	0(0,0)	15	
Diğer	1(100,0)	0(0,0)	1		3(100,0)	0(0,0)	3	
Hepatik tümörler	1(100,0)	0(0,0)	1		5(100,0)	0(0,0)	5	
Toplam	51(83,6)	10(16,4)	61		160(98,8)	2(1,2)	162	

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Hastaların poliklinik izleminde serum anti-HAV total antikor düzeylerinin son durumlarının; %14,6'sının (78/533) bilinmiyor, %79,2'sinde (422/533) seropozitiflik ve %6,2'sinde (33/533) seronegatiflik olduğu görüldü.

4.3. Hepatit B Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesinde, 206 (n:533, %38,6) hastanın serum hepatit B antikor düzeyinin bilindiği, bunların 157'sinin (%76,2) SP olduğu görüldü (Tablo 4.16).

Kanser tedavisi sonrası, 30 hastanın serum hepatit B antikor düzeylerinin bilinmediği, bilinen 501 hastanın, 259'unun (%51,5) SP, 244'ünün (%48,5) SN olduğu görüldü (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tedavi öncesi ve sonrası Anti-HBs antikor düzeylerinin durumu

Anti-HBs antikor durumu	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	327(61,4)	*-
Seropozitif	157(29,4)	157(76,2)
Seronegatif	49(9,2)	49(23,8)
Toplam	533	206
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	30(5,6)	*-
Seropozitif	259(48,6)	259(51,5)
Seronegatif	244(45,8)	244(48,5)
Toplam	533	501

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar oranlamaya dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası sonra bakılan serum anti-HBs antikor düzeyi, erkek hastaların 289'unda (n:304, %95), kız hastaların 214'ünde (n:229, %93,4) bilindiği, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %47,8 (n:289), kızlarda %45,9 (n:214) olduğu görüldü (Tablo 4.17). Cinsiyete göre seronegatiflik durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,693).

Kanser tedavisi sonrası görülen serum anti-HBs antikor düzeyleri, tanı yaş gruplarına göre değerlendirildi. 0-23 ay yaş grubunda 24 hasta, 24-59 ay yaş grubunda iki hasta, 60-143 ay yaş grubunda bir hasta ve 144 ay ve üstü yaş grubunda üç hastanın serum antikor durumu bilinmiyordu. Tedavi sonrası seronegatiflik durumu, 0-23 ay olan grupta %45,4 (n:119), 24-59 ay olan grupta %48,2 (n:137), 60-143 ay olan grupta %51,9 (n:162) ve 144 ay ve üstü olan grupta %47,1 olup (n:85), yaş gruplarına göre benzer oranda seronegatiflik olduğu görüldü ($p=0,736$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tedavi sonrası anti-HBs antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Anti-HBs	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	151(52,2)	138(47,8)	289	0,693
Kız	108(50,5)	106(49,5)	214	
Yaş grubu				
0-23 ay	65(54,6)	54(45,4)	119	0,736
24-59 ay	71(51,8)	66(48,2)	137	
60-143 ay	78(48,1)	84(51,9)	158	
144 ay ve üstü	45(52,9)	40(47,1)	81	
Toplam	259(51,5)	244(48,5)	501	

*Tedavi sonrası anti-HBs antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum anti-HBs antikor düzeyleri, tanı gruplarına göre değerlendirildi. Seronegatiflik %66 (n:50) ile en yüksek oranda NBL tanılı hastalarda, %34,2 (n:38) ile en düşük oranda RBL tanılı hastalarda saptandı (p=0,140) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Tanı gruplarına göre tedavi öncesi anti-HBs antikor durumu

	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
TANI	n (%)	n (%)	
Hodgkin lenfoma	34(54,0)	29 (46,0)	63
Non-Hodgkin lenfoma	34(42,5)	46(57,5)	80
Santral sinir sistemi tümörleri	36(52,9)	32(47,1)	68
Nöroblastom	17(34,0)	33(66,0)	50
Retinoblastom	25(65,8)	13(34,2)	38
Renal tümörler	27(55,1)	22(44,9)	49
Langerhans hücreli histiositoz	12(52,2)	11(47,8)	23
Kemik tümörleri	15(57,7)	11(42,3)	26
Yumuşak doku sarkomları	30(57,7)	22(42,3)	52
Germ hücreli tümör	15(53,6)	13(46,4)	28
Diğer *	6(50,0)	6(50,0)	12
Hepatik tümörler *	8(57,1)	6(42,9)	14
Toplam	259(51,5)	244(48,5)	503

*Bu tanı gruplarında 20 kişinin altında hasta olduğundan istatistiksel analizlere dahil edilmedi (p=0,140)

**Tedavi sonrası anti-HBs antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Tedavi öncesinde ve sonrasında, 204 (n:533, %38,2) hastanın serum anti-HBs antikor düzeyi biliniyordu. Tedavi öncesi SP olan 153 hasta olup, tedavi sonrası bunların 48'inin (%31,4) SN olduğu görüldü. Serum anti-HBs antikor kaybı %31,4 (n:153) olarak saptandı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Tedavi öncesi anti-HBs antikor durumunun tedavi sonrası değişimi

	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B*	26(7,9)	**_
B/SP	142(43,4)	**_
B/SN	159(48,6)	**_
SP/B	4(4,0)	**_
SP/SP	105(66,8)	105(68,6)
SP/SN	48(30,5)	48(31,4)
SN/B	0(0,0)	**_
SN/SP	12(24,4)	12(24,5)
SN/SN	37(75,5)	37(75,5)
Toplam	533	204

*B/B: tedavi öncesi bilinmiyor, tedavi sonrası bilinmiyor

** Tedavi öncesinde ve sonrasında anti-HBs antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrasında kız hastalarda %30,6 (n:62), erkek hastalarda %31,9 (n:91) serum anti-HBs antikor kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı (p=0,873) (Tablo 4.20).

Tanı yaşına göre antikor kaybı en çok 0-23 ay grubu olup %37,1’inde (n:35), en az antikor kaybı 144 ay ve üstü grupta olup, %10,5’inde (n:19) saptandı (p=0,208) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre anti-HBs antikor kaybı

Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Tanı yaşı				
0-23 ay	22(62,9)	13(37,1)	35	0,208
24-59 ay	32(66,7)	16(33,3)	48	
60-143 ay	34(66,7)	17(33,3)	51	
144 ay ve üstü	17(89,5)	2(10,5)	19	
Cinsiyet				
Erkek	62(68,1)	29(31,9)	91	0,873
Kız	43(69,4)	19(30,6)	62	
Toplam	105(68,6)	48(31,4)	453	

*Tedavi öncesi ve sonrası anti-HBs antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Tanılara göre anti-HBs antikor kaybının en fazla RBL (n:4, %50), LHH (n:3, %50) ve NBL (n:6, %42,9), en az kemik tümörleri (n:7, %0), hepatik tümörler (n:7, %14,3) ve SSS tümörü (n:13, %15,4) tanılı hastalarda olduğu görüldü (p=0,597) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kanser tanılarına göre anti-HBs antikor kaybı

Tedavi Öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*
	n (%)	n (%)	N
Hodgkin lenfoma	19(70,4)	8(29,6)	27
Non-Hodgkin lenfoma	12(63,2)	7(36,8)	19
Santral sinir sistemi tümörleri	11(84,6)	2(15,4)	13
Nöroblastom	8(57,1)	6(42,9)	14
Retinoblastom	4(50,0)	4(50,0)	8
Renal tümörler	14(70,0)	6(30,0)	20
Hepatik tümörler	6(85,7)	1(14,3)	7
Kemik tümörleri	7(100,0)	0(0,0)	7
Yumuşak doku sarkomları	13(65,0)	7(35,0)	20
Germ hücreli tümör	6(66,7)	3(33,3)	9
Diğer	2(66,7)	1(33,3)	3
Langerhans hücreli histiositoz	3(50,0)	3(50,0)	6
Toplam	105(68,6)	48(31,4)	153

*Tedavi öncesi ve sonrası anti-HBs antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, p=0,597

Kanser tedavisi sonrası anti-HBs antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 hastadan 356'sına (%66,8) en az bir doz hepatit B aşısı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastaların 186'sına (%34,9) sadece bir doz, 78'ine (n:533, %14,6) iki doz ve 92'sine (%17,3) üç doz hepatit B aşısı uygulanmıştır. Tedavi sonrası serum anti-HBs antikor düzeyi SN olan 254 kişiden; birimizde takipleri yapılan 235 kişiye (%92,5) en az bir doz, 131 kişiye (%51,5) toplam iki doz, 76 (%29,9) kişiye toplam üç doz hepatit B aşısı uygulandığı görüldü. Serum anti-HBs antikor düzeyi, birinci dozdan sonra 145 (n:235, %61,7) hastada bakılmış olup, 90 (n:235, %38,3) hastanın birinci doz yanıtı bilinmemektedir (Tablo 4.22). Bir doz hepatit B aşısından sonra serum antikoru

bakılan hastaların %81,4'ünde (n:145) koruyucu düzeyde antikor yanıtı olduğu görüldü (Tablo 4.22).

Birinci doz aşından sonra SN saptanan 27 kişi olup, 24'üne ikinci doz aşı uygulanmıştır. İkinci doz sonrası 14 (%58,3) kişinin aşı yanıtı bilinmiyor, sekiz (%33,3) kişi SP ve iki (%8,4) kişinin SN olduğu görüldü.

Tablo 4.22. Hepatit B seronegatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası durumu

	SP	SN	Toplam
Hepatit B	n (%)	n (%)	n
1.doz aşı sonrası	118(81,4)	27(18,6)	145
2.doz aşı sonrası*	8(80,0)	2(20,0)	10

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Bir doz aşı sonrası, kız hastaların %77'sinde (n:61), erkek hastaların %84,5'inde (n:84) koruyucu düzeyde antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü ($p=0,254$). Birinci doz aşı yanıtı SN olan 24 hastaya ikinci doz aşı uygulanmıştır. İkinci doz aşı yanıtı bakılan 10 hasta olup, bunlar arasındaki erkeklerde %85,7'si (n:7), kızlarda %66,7'sinde (n:3) seropozitiflik olduğu görüldü ($p=0,490$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Cinsiyete göre bir ve iki doz hepatit B aşı yanıtları

	1.doz			2.doz*		
Aşı yanıtı	Seropozitif	Seronegatif	Toplam** p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam** p
	n (%)	n (%)	n	n (%)	n (%)	n
Erkek	71(84,5)	13(15,5)	84 ^{0,254}	6(85,7)	1(14,3)	7 ^{0,490}
Kız	47(77,0)	14(23,0)	61	2(66,7)	1(33,3)	3

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası hepatit B seropozitifliği en az olan, kemik tümörleri (n:6, %50), en çok germ hücreli tümörler (n:10, %100) tanıli hastalar olarak saptandı (p=0,064) (Tablo 4.24).

İkinci doz hepatit B aşısına koruyucu düzeyde antikor yanıtı olmayan iki hasta olup HL ve kemik tümörü tanısı olduğu görüldü (p=0,608) (Tablo 24).

Tablo 4.24. Tanılara göre hepatit B aşı yanıtı

TANI	1.Doz				2.Doz*			
	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
	n (%)	n (%)	n		n (%)	n (%)	n	
Hodgkin lenfoma	14(82,4)	3(17,6)	17	0,064	2(66,7)	1(33,3)	3	0,608
Non-Hodgkin lenfoma	23(79,3)	6(20,7)	29		3(100,0)	0(0,0)	3	
Santral sinir sistemi tümörleri	18(81,8)	4(18,2)	22		1(100,0)	0(0,0)	1	
Nöroblastom	14(73,7)	5(26,3)	19		1(100,0)	0(0,0)	1	
Retinoblastom	3(75,0)	1(25,0)	4		0	0	0	
Renal tümörler	16(94,1)	1(5,9)	17		0	0	0	
Hepatik tümörler	0(0,0)	2(100,0)	2		0	0	0	
Kemik tümörleri	3(50,0)	3(50,0)	6		1(50,0)	1(50,0)	2	
Yumuşak doku sarkomları	10(90,9)	1(9,1)	11		0	0	0	
Germ hücreli tümör	10(100,0)	0(0,0)	10		0	0	0	
Diğer	2(100,0)	0(0,0)	2		0	0	0	
Langerhans hücreli histiositoz	5(83,3)	1(16,7)	6		0	0	0	
Toplam	118(81,4)	27(18,6)	145		8(80,0)	2(20,0)	10	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Hastaların poliklinik izleminde serum anti-HBs antikor düzeylerinin son durumlarının; %5,6'sının (30/533) bilinmiyor, %89,1'inde (475/533) seropozitiflik, %5,3'ünde (28/533) seronegatiflik olduğu görüldü.

4.4. Varicella Zoster IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesinde, 103 (n:533, %19,3) hastanın serum VZV IgG antikor düzeyinin bilindiği, bunların 69'unun (%67,0) SP olduğu görüldü (Tablo 4.25).

Kanser tedavisi sonrası, 37 (%6,9) hastanın serum antikor düzeyi bilinmediği, bilinen 496 hastanın 281'inin (%56,7) SP, 215'inin (%43,3) SN olduğu görüldü (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Tedavi öncesi ve sonrası VZV IgG antikor düzeylerinin durumu

VZV IgG antikor durumu	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	430(80,7)	*-
Seropozitif	69(13,0)	69(67,0)
Seronegatif	34(6,3)	34(33,0)
Toplam	533	103
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	37(6,9)	*-
Seropozitif	281(52,7)	281(56,7)
Seronegatif	215(40,3)	215(43,3)
Toplam	533	496

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum VZV IgG antikor düzeylerinin, erkek hastalarda 285’inde (n:304, %93,7), kız hastalarda 211’inde (n:229, %92,1) bulunduğu, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %45,3 (n:285), kızlarda %40,8 (n:211) olduğu görüldü (Tablo 4.26). Cinsiyete göre seronegatiflik durumunda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,317).

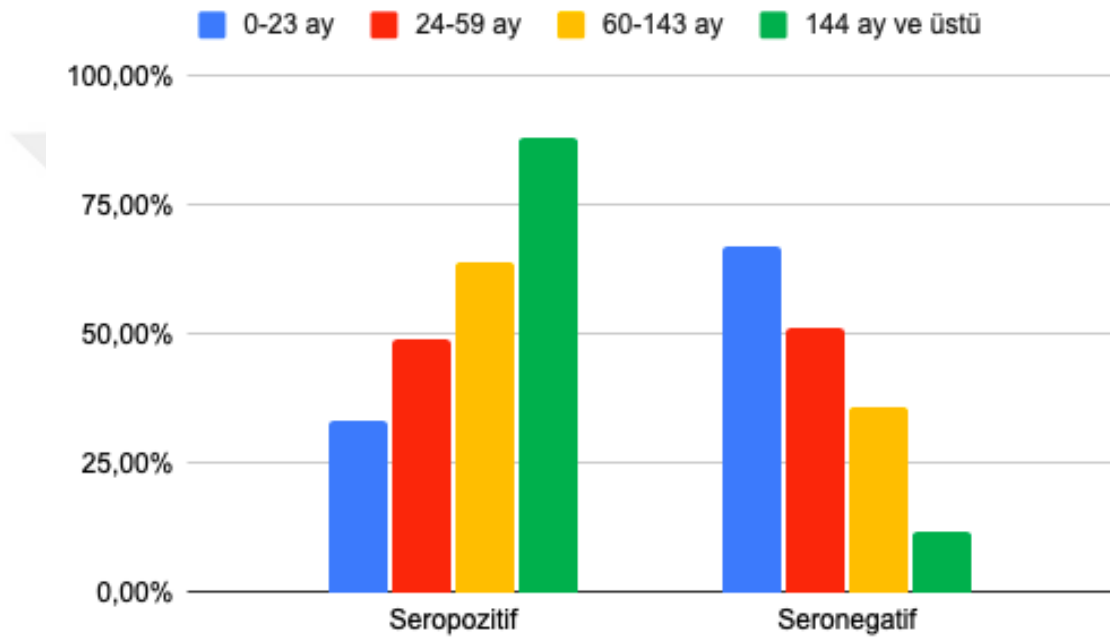
Tablo 4.26. Tedavi sonrası VZV IgG antikor durumunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımı

VZV IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam *	p
	n(%)	n(%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	156(54,7)	129(45,3)	285	0,317
Kız	125(59,2)	86(40,8)	211	
Yaş grubu				
0-23 ay	39(33,1) ^a	79(66,9) ^a	118	0,000
24-59 ay	65(48,9) ^b	68(51,1) ^b	133	
60-143 ay	103(64,0) ^c	58(36,0) ^c	161	
144 ay ve üstü	74(88,1) ^d	10(11,9) ^d	84	
Toplam	281(56,7)	215(43,3)	496	

a, b, c, d; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

*Tedavi sonrası VZV IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Kanser tedavisi sonrası görülen serum VZV IgG antikor düzeyleri tanı yaşı gruplarına göre değerlendirildi. Tanı yaşı, 0-23 ay grubunda 25 hasta, 24-59 ay grubunda altı hasta, 60-143 ay grubunda iki hasta ve 144 ay ve üstü olan grupta dört hastanın serum antikor düzeyleri bilinmiyordu. Seronegatifliğin en fazla %66,9 (n:118) oranla 0-23 ay grubunda, en az %11,9 (n:84) oranla 144 ay ve üstü yaş grubunda olduğu görüldü ($p=0,000$) (Tablo 4.26). Buna göre, hastaların tanı yaşı küçüldükçe tedavi sonrası seronegatiflik daha yüksek oranda saptanmıştır (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Tedavi sonrası VZV IgG antikor düzeylerinin yaş gruplarına göre değişimi

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum VZV IgG antikor düzeyleri, tanı gruplarına göre değerlendirildi. Seronegatiflik en düşük oranda HL (n:62, %22,6) ve SSS (n:65, %24,6) tümörlerinde, en yüksek oranda NBL (n:50, %66,0) ve RBL (n:34, %70,6) tanılı hastalarda saptandı (p=0,000) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Tanı gruplarına göre VZV IgG antikor durumu

TANI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
VZV IgG	n(%)	n(%)	n
Hodgkin lenfoma	48(77,4) ^a	14(22,6) ^a	62
Non-Hodgkin lenfoma	41(52,6) ^{b, c}	37(47,4) ^{b,c}	78
Santral sinir sistemi tümörleri	49(75,4) ^a	16(24,6) ^a	65
Nöroblastom	17(34,0) ^d	33(66,0) ^d	50
Retinoblastom	10(29,4) ^d	24(70,6) ^d	34
Renal tümörler	24(48,0) ^{c, d}	26(52,0) ^{c,d}	50
Hepatik tümörler *	6(40,0)	9(60,0)	15
Kemik tümörleri	19(73,1) ^{a, b}	7(26,9) ^{a,b}	26
Yumuşak doku sarkomları	30(56,6) ^{b, c}	23(43,4) ^{b,c}	53
Germ hücreli tümör	15(53,6) ^{b, c, d}	13(46,4) ^{b,c,d}	28
Diğer *	10(83,3)	2(16,7)	12
Langerhans hücreli histiositoz	12(52,2) ^{b, c, d}	11(47,8) ^{b,c,d}	23
Toplam	281(56,7)	215(43,3)	496

a, b, c, d; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000).

*Bu tanı gruplarında 20 kişinin altında hasta olduğundan istatistiksel analizlere dahil edilmedi.

** Tedavi sonrası VZV IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Tedavi öncesi ve sonrası 102 hastanın (n:533, %19,1) serum VZV IgG antikor düzeyi biliniyordu. Tedavi öncesi VZV SP olan 69 hastanın, tedavi sonrası 15'inin (%21,7) SN olduğu görüldü. Serum VZV IgG antikor kaybı oranı %21,7 (n:102) olarak saptandı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Tedavi öncesi VZV IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi

VZV IgG	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi/Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B*	36(8,3)	**_
B/SP	219(51,0)	**_
B/SN	175(40,7)	**_
SP/SB	0	**_
SP/SP	54(78,3)	54(78,3)
SP/SN	15(21,7)	15(21,7)
SN/SB	1(3,0)	**_
SN/SP	8(23,5)	8(24,2)
SN/SN	25(73,5)	25(75,7)
Toplam	533	102

*B/B: tedavi öncesi bilinmiyor, tedavi sonrası bilinmiyor

** Tedavi öncesinde ve sonrasında VZV IgG antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrasında kız hastalarda %39,3 (n:26), erkek hastalarda %27,9 (n:43) serum VZV IgG antikor kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı (p=0,110) (Tablo 4.29).

Tanı yaşına göre antikor kaybı, en çok 0-23 ay grubunda olup, hastaların %75'inde (n:4), en az antikor kaybı ise 144 ay ve üstü yaş grubunda olup, %5,3'ünde (n:19) olduğu saptandı (p= 0,011) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre VZV IgG antikor kaybı

Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Tanı yaşı				
0-23 ay	1(25,0) ^a	3(75,0) ^a	4	0,011
24-59 ay	7(63,6) ^{a, b}	4(36,4) ^{a, b}	11	
60-143 ay	28(80,0) ^{b, c}	7(20,0) ^{b, c}	35	
144 ay ve üstü	18(94,7) ^c	1(5,3) ^c	19	
Cinsiyet				
Erkek	31(72,1)	12(27,9)	43	0,110
Kız	23(60,7)	3(39,3)	26	
Toplam	54(78,3)	15(21,7)	69	

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

*Tedavi öncesi ve sonrası VZV IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Antikor kaybı olan 15 hastanın kanser tanıları; NHL (n:5), HL (n:3), SSS tümörleri (n:1), NBL (n:1), LHH (n:1), hepatik tümörler (n:1), renal tümörler (n:1) ve yumuşak doku tümörleridir (n:1) (p=0,696) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Kanser tanısına göre VZV IgG antikor kaybı

Tedavi Öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*
	n (%)	n (%)	n
Hodgkin lenfoma	14(82,4)	3(17,6)	17
Non-Hodgkin lenfoma	14(73,7)	5(26,3)	19
Santral sinir sistemi tümörleri	7(87,5)	1(12,5)	8
Nöroblastom	2(66,7)	1(33,3)	3
Retinoblastom	0(0,0)	0(0,0)	0
Renal tümörler	1(50,0)	1(50,0)	2
Hepatik tümörler	2(66,7)	1(33,3)	3
Kemik tümörleri	4(80,0)	1(20,0)	5
Yumuşak doku sarkomları	5(83,3)	1(16,7)	6
Germ hücreli tümör	2(100,0)	0(0,0)	2
Diğer	3(100,0)	0(0,0)	3
Langerhans hücreli histiositoz	0(0,0)	1(100,0)	1
Toplam	54(78,3)	15(21,7)	69

*Tedavi öncesi ve sonrası VZV IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, p=0,696

Kanser tedavisi sonrası serum VZV IgG antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 hastadan 200'üne (%37,5) en az bir doz suçiçeği aşısı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastaların 133'üne (%25) sadece bir doz ve 67'sine (%12,6) toplam iki doz aşı uygulandı.

Tedavi sonrası bakılan VZV SN olan 215 kişiden; birimimizde takipleri yapılan, 160 kişiye (%74,9) en az bir doz, 67 kişiye (%31,1) toplam iki doz suçiçeği aşısı uygulandığı görüldü. Birinci dozdan sonra 107 (n:160, %66,9) hastada aşı yanıtı bakılmış olup, 53 (n:160, %33,1) hastanın birinci doz yanıtı bilinmemektedir (Tablo 4.31). Bir doz suçiçeği aşısı sonrası yanıt bakılan hastaların %62,9'unda (n:107) koruyucu düzeyde antikor oluştuğu görüldü (Tablo 4.31).

Bir doz aşı sonrası VZV SN olan 39 kişi olup, 17'sine ikinci doz aşı uygulanmıştır. İkinci doz sonrası, dört (%23,5) kişinin aşı yanıtı bilinmiyordu, 11 (%64,7) kişi SP olup, iki (%11,8) kişinin SN olduğu görüldü.

Tablo 4.31. VZV seronegatif olan ve aşı uygulanan hastaların aşı sonrası değerlendirilmesi

VZV IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam
	n (%)	n (%)	n
1.doz aşı sonrası	68 (63,5)	39(36,5)	107
2.doz aşı sonrası*	11(84,6)	2(13,4)	13

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen hastalar dahil edilmiştir.

Bir doz aşı sonrası, erkek hastaların %62,7'sinin (n:67), kız hastaların %65'inin (n:40) koruyucu düzeyde antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,81). Bir doz aşı sonrası SN olup, ikinci doz aşı uygulanan 17 hastadan, 13 (%76,5) kişinin ikinci doz antikor yanıtları bilinmektedir. İkinci doz için, erkeklerde %75'i (n:8), kızlarda %100'ünde (n:5) seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,487) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Cinsiyete göre bir ve iki doz suçiçeği aşı yanıtı

VZV IgG	1.doz				2.doz*			
Aşı yanıtı	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
	n (%)	n (%)	n		n (%)	n (%)	n	
Erkek	42(62,7)	25(37,3)	67	0,81	6(75,0)	2(25,0)	8	0,487
Kız	26(65,0)	14(35,0)	40		5(100,0)	0(0,0)	5	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası VZV seropozitifliği en az olan, HL (n:12, %50), en çok olan LHH (n:6, %83,3) ve germ hücreli tümör, (n:6, %83,3 tanılı hastalar olarak saptandı (p=0,853) (Tablo 4.33).

İkinci doz suçiçeği aşısına koruyucu düzeyde antikor yanıtı olmayan iki hasta olup NHL ve germ hücreli tümör tanısı olduğu görüldü (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Tanılara göre suçiçeği aşı yanıtı

	1.Doza				2.Doza*			
TANI	SP	SN	Toplam**	p	SP	SN	Toplam**	p
Hodgkin lenfoma	6(50,0)	6(50,0)	12	0,853	1(100,0)	0(0,0)	1	0,247
Non-Hodgkin lenfoma	10(62,5)	6(37,5)	16		2(66,7)	1(33,3)	3	
Santral sinir sistemi tümörleri	6(54,5)	5(45,5)	11		0	0	0	
Nöroblastom	12(66,7)	6(33,3)	18		3(100,0)	0(0,0)	3	
Retinoblastom	3(60,0)	2(40,0)	5		0	0	0	
Renal tümörler	9(60,0)	6(40,0)	15		3(100,0)	0(0,0)	3	
Hepatik tümörler	5(83,3)	1(16,7)	6		1(100,0)	0(0,0)	1	
Kemik tümörleri	1(100,0)	0(0,0)	1		0	0	0	
Yumuşak doku sarkomları	6(54,5)	5(45,5)	11		1(100,0)	0(0,0)	1	
Germ hücreli tümör	5(83,3)	1(16,7)	6		0(0,0)	1(100,0)	1	
Langerhans hücreli histiositoz	5(83,3)	1(16,7)	6		0	0	0	
Toplam	68(63,6)	39(36,4)	107		11(84,6)	2(15,4)	13	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Hastaların poliklinik izlemi boyunca serum VZV IgG antikor düzeylerinin son durumlarının; %9,2'si (49/533) bilinmiyor, %74,3'ü (396/533) SP, %16,5'i (88/533) SN olduğu görüldü.

4.5. Kızamık IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesi, 54 (n:533, %10,2) hastanın serum kızamık IgG antikor durumu bilindiği, bunlardan 18'inin (%33,3) SP olduğu görüldü (Tablo 4.34).

Kanser tedavisi sonrası, 85 hastanın serum antikor durumu bilinmediği, bilinen 448 hastanın, 74'ünün (%16,5) SP, 374'ünün (%84,0) SN olduğu görüldü (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Tedavi öncesi ve sonrası kızamık IgG antikor düzeylerinin durumu

Kızamık IgG antikor durumu	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	479(89,8)	*-
Seropozitif	18(3,5)	18(33,3)
Seronegatif	36(6,7)	36(66,7)
Toplam	533	54
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	85(16,0)	*-
Seropozitif	74(13,9)	74(16,5)
Seronegatif	374(70,1)	374(83,5)
Toplam	533	448

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum kızamık IgG antikor düzeylerinin, erkek hastaların 261'inde (n:304, %85,8), kız hastaların 187'sinde (n:229, %81,6) bilindiği, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %83,1 (n:261), kızlarda %84 (n:187) olduğu görüldü (Tablo 4.35). Cinsiyete göre seronegatiflik durumunda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,819).

Kanser tedavisi sonrası serum kızamık IgG antikor düzeyleri tanı yaşı gruplarına göre değerlendirildi. Tanı yaşı, 0-23 ay grubunda 46 hasta, 24-59 ay

grubunda 27 hasta, 60-143 ay grubunda dokuz hasta ve 144 ay ve üstü yaş grubunda üç hastanın serum antikor düzeyleri bilinmiyordu. Seronegatifliğin, 0-23 ay grubunda %84,5 (n:97), 24-59 ay grubunda %81,3 (n:112), 60-143 ay grubunda %86,4 (n:154) ve 144 ay ve üstü yaş grubunda %80 (n:85) oranında olduğu görüldü. Tanı yaşına göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,540$) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Tedavi sonrası kızamık IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Kızamık IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p
	n(%)	n(%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	44(16,9)	217(83,1)	261	0,819
Kız	30(16,0)	157(84,0)	187	
Yaş grubu				
0-23 ay	15(15,5)	82(84,5)	97	0,540
24-59 ay	21(18,8)	91(81,3)	112	
60-143 ay	21(13,6)	133(86,4)	154	
144 ay ve üstü	17(20,0)	68(80,0)	85	
Toplam	74(16,5)	374(83,5)	448	

*Tedavi sonrası kızamık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum kızamık IgG antikor düzeyleri, tanı gruplarına göre değerlendirildi. Seronegatifliğin en fazla oranda LHH (n:19, %100), en az SSS tümörü (n:65, %73,8) tanılı hastalarda olduğu görüldü ($p=0,274$) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Tanı gruplarına göre kızamık IgG antikor durumu

TANI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*
Kızamık IgG	n (%)	n(%)	n
Hodgkin lenfoma	10(16,1)	52(83,9)	62
Non-Hodgkin lenfoma	11(14,5)	65(85,5)	76
Santral sinir sistemi tümörleri	17(26,2)	48(73,8)	65
Nöroblastom	4(9,1)	40(90,9)	44
Retinoblastom	3(12,5)	21(87,5)	24
Renal tümörler	6(17,1)	29(82,9)	35
Langerhans hücreli histiositoz	0(0,0)	19(100,0)	19
Kemik tümörleri	5(19,2)	21(80,8)	26
Yumuşak doku sarkomları	11(22,4)	38(77,6)	49
Germ hücreli tümör	3(12,5)	21(87,5)	24
Diğer	1(8,3)	11(91,7)	12
Hepatik tümörler	3(25,0)	9(75,0)	12
Toplam	74(16,5)	374(83,5)	448

*Tedavi sonrası kızamık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, **p=0,274**

Tedavi öncesi ve sonrası 52 hastanın (n:533, %9,6) serum kızamık IgG antikor düzeyi biliniyordu. Tedavi öncesi 18 (n:52, %34,6) hastanın kızamık SP olduğu saptandı. Bu hastaların 17'sinin (n:52, %32,7) tedavi sonrası antikor durumunun bilindiği, bunlardan sekizinin (%47,1) SN olduğu saptandı. Kızamık IgG antikor kaybının %47,1 (n:17) oranında olduğu saptandı (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Tedavi öncesi kızamık IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi

Kızamık IgG	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi/Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B	83(17,3)	**_
B/SP	65(13,6)	**_
B/SN	331(69,1)	**_
SP/B	1(5,6)	**_
SP/SP	9(50,0)	9(52,9)
SP/SN	8(44,4)	8(47,1)
SN/B	1(2,8)	**_
SN/SP	0	0
SN/SN	35(97,2)	35(100,0)
Toplam	533	52

*B/B: tedavi öncesi bilinmiyor, tedavi sonrası bilinmiyor

** Tedavi öncesinde ve sonrasında kızamık IgG antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrası kız hastalarda %66,7 (n:6), erkek hastalarda %36,4 (n:11) oranında serum kızamık IgG antikor kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,335$) (Tablo 4.38).

Tanı yaşına göre, 0-23 ay grubunda bir hasta olup antikor kaybı olmadığı görüldü. 24-59 ay grubunda antikor kaybı %37,5 (n:8), 60-143 ay grubunda ise %57,1 (n:7) olduğu görüldü. 12 yaş üstü bir hasta olduğu, tedavi öncesi SP iken, tedavi sonrası SN olduğu görüldü ($p=0,459$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kızamık IgG antikor kaybı

Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	7(63,6)	4(36,4)	11	0,335
Kız	2(33,3)	4(66,7)	6	
Tanı yaşı				
0-23 ay	1(100,0)	0	1	0,459
24-59 ay	5(62,5)	3(37,5)	8	
60-143 ay	3(42,9)	4(57,1)	7	
144 ay ve üstü	0	1(100,0)	1	
Toplam	9(52,9)	8(47,1)	17	

*Tedavi öncesi ve sonrası kızamık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Antikor kaybı olan sekiz hastanın yarısı HL (n:4), diğer dört hasta ise SSS tümörü (n:1), NHL (n:2) ve yumuşak doku sarkomu tanılıydı (n:1). Renal tümör tanısı olan 2 hastada antikor kaybı olmadığı görüldü ($p= 0,277$) (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Kansere tanısına göre kızamık IgG antikor kaybı

Tedavi Öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*
	n (%)	n (%)	n
Hodgkin lenfoma	3(42,9)	4(57,1)	7
Non-Hodgkin lenfoma	0	2(100,0)	2
Santral sinir sistemi tümörleri	3(75,0)	1(25,0)	4
Renal tümörler	2(100,0)	0	2
Yumuşak doku sarkomları	1(50,0)	1(50,0)	2
Toplam	9(52,9)	8(47,1)	17

*Tedavi öncesi ve sonrası kızamık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, $p= 0,277$

Kanser tedavisi sonrası serum kızamık IgG antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 hastadan 430'una (%80,7) en az bir doz KKK aşısı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastaların 236'sına (%44,3) sadece bir doz ve 194'üne (%36,4) toplam iki doz uygulandığı görüldü.

Tedavi sonrası bakılan kızamık SN olan 370 kişiden; birimimizde takipleri yapılan, 309 kişiye (%83,5) en az bir doz, 131 kişiye (%35,4) toplam iki doz KKK aşısı uygulandığı görüldü.

Birinci dozdan sonra 237 (n:309, %76,7) hastada aşı yanıtı bakılmış olup, 72 (n:309, %23,3) hastanın birinci doz yanıtı bilinmemektedir (Tablo 4.40). Bir doz KKK aşısı sonrası yanıt bakılan hastaların %33,3'ünde (n:237) koruyucu düzeyde antikor oluştuğu görüldü (Tablo 4.40).

Bir doz aşı sonrası kızamık SN olan 158 kişi olup, 72'sine (%45,5) ikinci doz aşı uygulanmıştır. İkinci doz sonrası, 13 (n:72, %18) kişinin aşı yanıtı bilinmiyordu, 19 (n:72, %26,4) kişi SP olup, 40 (n:72, %55,5) kişinin SN olduğu görüldü. İkinci doz aşı sonrası yanıt bakılan hastaların %32,2'sinde (n:59) koruyucu düzeyde antikor oluştuğu görüldü (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Kızamık seronegatif olan aşı uygulanan hastalarda aşı sonrası değerlendirilmesi

Kızamık IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
	n (%)	n (%)	n
1.doz aşı sonrası	79(33,3)	158(66,4)	237
2.doz aşı sonrası*	19(32,2)	40 (67,8)	59

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Bir doz aşı sonrası, erkek hastaların %33,1'inde (n:142), kız hastaların %33,7'sinde (n:63) koruyucu düzeyde serum antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,925). Birinci doz aşı sonrası SN olup, ikinci doz aşı uygulanan 72 hastadan, 59 (%81,9) kişinin ikinci doz antikor yanıtları bilinmektedir. İkinci doz için, erkeklerde %32,4 (n:37), kızlarda %31,8'inde (n:22) seropozitiflik olduğu görüldü (p= 0,961) (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kızamık IgG yanıtları

Kızamık IgG 1.doz				2.doz*			
Aşı yanıtı	Seropozitif	Seronegatif	Toplam** p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam** p	
	n(%)	n(%)	n	n(%)	n(%)	n	
Erkek	47(33,1)	95(66,9)	142	12(32,4)	25(67,6)	37	0,961
Kız	32(33,7)	63(66,3)	95	7(31,8)	15(68,2)	22	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası kızamık seropozitifliği en çok oranda, hepatik tümör (n:4, %80) ve germ hücreli tümörler (n:7, %58,3), en az oranda NHL (n:44, %15,9) ve HL (n:32, %18,8) tanıli hastalarda olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 4.42).

İkinci doz KKK aşısından sonra kızamık SP saptanan 19 hasta olduğu, bunların en sık NHL (%21,1, n:19), ikinci sıklıkta HL tanılı hastalar (%55,6, n:9) olduğu görüldü (p=0,056) (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kızamık IgG yanıtları

TANI	1.DOZ			p	2.Doğ*			p
	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**		Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	
Hodgkin								
lenfoma	6(18,8)	26(81,3)	32	0,001	5(55,6)	4(44,4)	9	0,056
Non-Hodgkin								
lenfoma	7(15,9)	37(84,1)	44		4(21,1)	15(78,9)	19	
Santral sinir sistemi tümörleri	14(37,8)	23(62,2)	37		2(66,7)	1(33,3)	3	
Nöroblastom	15(57,7)	11(42,3)	26		3(75,0)	1(25,0)	4	
Retinoblastom	5(45,5)	6(54,5)	11		0	2(100,0)	2	
Renal tümörler	7(31,8)	15(68,2)	22		0	8(100)	8	
Hepatik tümörler	4(80,0)	1(20,0)	5		0	0	0	
Kemik tümörleri	2(20,0)	8(80,0)	10		2(66,7)	1(33,3)	3	
Yumuşak doku sarkomları	4(19,0)	17(81,0)	21		2(25,0)	6(75,0)	8	
Germ hücreli tümör	7(58,3)	5(41,7)	12		0	1(100,0)	1	
Langerhans hücreli histiositoz	7(25,0)	6(75,0)	13		0	1(100,0)	1	
Toplam	79(33,3)	158(66,7)	237		19(32,2)	40(67,8)	59	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif ve 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Hastaların poliklinik izlemi boyunca serum kızamık IgG antikor düzeylerinin son durumlarının; %15,6'sı (82/533) bilinmiyor, %39,2'si (209/533) SP, %45,2'si (241/533) SN olduğu görüldü.

4.6. Kızamıkçık IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesinde, 63 (%11,7) hastanın serum kızamıkçık IgG antikor durumunun bilindiği, bunların 57'sinin (%90,4) SP olduğu görüldü (Tablo 4.43).

Kanser tedavisi sonrası, 90 hastanın serum antikor durumu bilinmediği, bilinen 443 hastanın, 319'unun (%72,0) SP, 124'ünün (%28,0) SN olduğu görüldü (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. Tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeylerinin durumu

Kızamıkçık IgG antikor durumu	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	470(88,3)	*-
Seropozitif	57(10,6)	57(90,4)
Seronegatif	6(1,1)	6(9,6)
Toplam	533	63
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	90(16,9)	*-
Seropozitif	319(59,8)	319(72,0)
Seronegatif	124(23,3)	124(28,0)
Toplam	533	443

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum kızamıkçık IgG antikor düzeylerinin, erkek hastaların 260'ında (n:304, %85,5), kız hastaların 124'ünde (n:229, %54) bilindiği, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %31,5 (n:319) kızlarda %23 (n:124) olduğu görüldü (p=0,047) (Tablo 4.44).

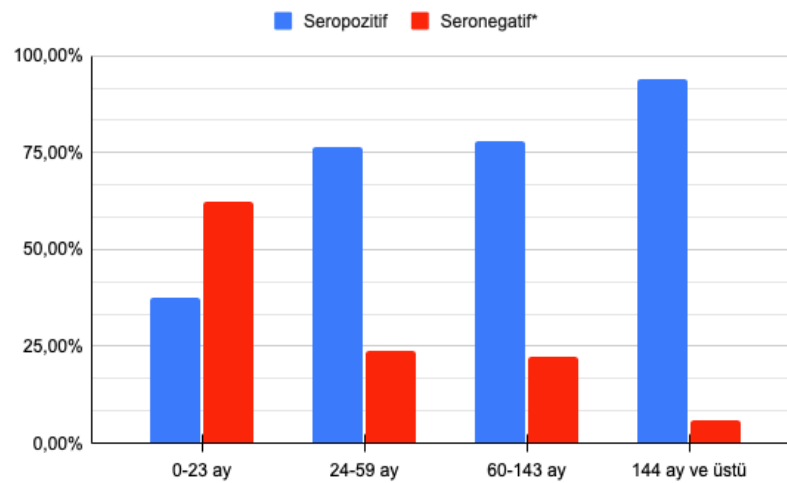
Tablo 4.44. Tedavisi sonrası kızamıkçık IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Kızamıkçık IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam *	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	178(68,5) ^a	82(31,5) ^a	260(72,0)	0,047
Kız	141(77,0) ^b	42(23,0) ^b	183(28,0)	
Toplam	260	183		
Yaş grubu				
0-23 ay	35(37,6) ^a	58(62,4) ^a	93	0,000
24-59 ay	87(76,3) ^b	27(23,7) ^b	114	
60-143 ay	119(77,8) ^b	34(22,2) ^b	153	
144 ay ve üstü	78(94,0) ^c	5(6,0) ^c	83	

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

*Tedavi sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Kanser tedavisi sonrası serum kızamıkçık IgG antikor düzeyleri, tanı yaşı gruplarına göre değerlendirildi. Tanı yaşı 0-23 ay grubunda 50 hasta, 24-59 ay grubunda 25 hasta, 60-143 ay grubunda 10 hasta ve 144 ay ve üstü yaş grubunda beş hastanın serum antikor durumu bilinmiyordu. Seronegatifliğin, 0-23 ay grubunda %62,4 (n:93), 24-59 ay grubunda %23,7 (n:114), 60-143 ay grubunda %22,2 (n:153) ve 144 ay ve üstü yaş grubunda %6 oranında (n:83) olduğu görüldü (p=0,000) (Tablo 4.35). Hastaların tanı yaşı büyüdükçe tedavi sonrası kızamıkçık seronegatifliğinde anlamlı fark saptanmıştır (Grafik 4.4).

**Grafik 4.4.** Yaş gruplarına göre kızamıkçık IgG antikor durumu

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum kızamıkçık IgG antikor düzeyleri tanı gruplarına göre değerlendirildi. Seronegatifliğin en fazla oranda NBL (n:43, %67,4) ve RBL (n:22, %59,1), en az oranda kemik tümörü (n:26, %7,7) ve HL (n:60, %11,7) tanılı hastalarda olduğu görüldü (p=0,000) (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. Tanı gruplarına göre kızamıkçık IgG antikor durumu

TANI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*
Kızamıkçık IgG	n (%)	n(%)	n
Hodgkin lenfoma	53(88,3)	7(11,7)	60
Non-Hodgkin lenfoma	60(76,9)	18(23,1)	78
Santral sinir sistemi tümörleri	56(86,2)	9(13,8)	65
Nöroblastom	14(32,6)	29(67,4)	43
Retinoblastom	9(40,9)	13(59,1)	22
Renal tümörler	21(58,3)	15(41,7)	36
Langerhans hücreli histiositoz	12(63,2)	7(36,8)	19
Kemik tümörleri	24(92,3)	2(7,7)	26
Yumuşak doku sarkomları	36(73,5)	13(26,5)	49
Germ hücreli tümör	17(73,9)	6(26,1)	23
Diğer	9(81,8)	2(18,2)	11
Hepatik tümörler	8(72,7)	3(27,3)	11
Toplam	319	124	443

*Tedavi sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, **p=0,000**

Tedavi öncesi ve sonrası 63 hastanın (n:533, %11,8) serum kızamıkçık IgG antikor düzeyi biliniyordu. Tedavi öncesi 57 (n:63, %90,5) hastanın kızamıkçık SP olduğu saptandı. Bu hastaların 53'ünün (n:63, %84,1) tedavi sonrası antikor durumunun bilindiği, bunlardan altısının (%11,4) SN olduğu saptandı. Kızamıkçık IgG antikor kaybının %11,4 (n:53) oranında olduğu saptandı (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. Tedavi öncesi kızamıkçık IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi

Kızamıkçık IgG	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi/ Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B	85(18)	**_
B/SP	271(57,6)	**_
B/SN	114(24,4)	**_
SP/B	4(7,0)	**_
SP/SP	47(82,4)	47(88,6)
SP/SN	6(10,6)	6(11,4)
SN/B	1(16,6)	**_
SN/SP	1(16,6)	1(20,0)
SN/SN	4(66,8)	4(80,0)
Toplam	533	58

*B/B: tedavi öncesi bilinmiyor, tedavi sonrası bilinmiyor

** Tedavi öncesinde ve sonrasında kızamıkçık IgG antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrası kız hastalarda %9,5'inde (n:21), erkek hastalarda %12,5'inde (n:32) serum kızamıkçık IgG antikoru kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı (p=1,000) (Tablo 4.47).

Tanı yaşına göre, 0-2 yaş grubunda bulunan iki hastada antikor kaybı olmadığı görüldü. 2-5 yaş grubunda antikor kaybı oranının %21,4 (n:14), 5-12 yaş grubunda ise %4 (n:25) olduğu görüldü. 12 yaş ve üstü grubunda ise kızamıkçık antikor kaybının %16,7 (n:12) oranında olduğu görüldü (p=0,340) (Tablo 4.47).

Tablo 4.47. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kızamıkçık IgG antikoru kaybı

Tedavi öncesi /Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	28(87,5)	4(12,5)	32	1,000
Kız	19(90,5)	2(9,5)	21	
Tanı yaşı				
0-23 ay	2(100,0)	0	2	0,340
24-59 ay	11(78,6)	3(21,4)	14	
60-143 ay	24(96,0)	1(4,0)	25	
144 ay ve üstü	10(83,3)	2(16,7)	12	
Toplam	47(88,6)	6(11,4)	53	

*Tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Antikor kaybı olan altı hastanın tanıları; NHL (n:2), NBL (n:1), yumuşak doku sarkomu (n:2) ve germ hücreli tümördü (n:1). HL ve SSS tümörü tanılı hastalarda antikor kaybı olmadığı görüldü (p=0,106) (Tablo 4.48).

Tablo 4.48. Kanseri tanısına göre kızamıkçık IgG antikor kaybı

Tedavi Öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam*
	n (%)	n (%)	n
Hodgkin lenfoma	14(100,0)	0	14
Non-Hodgkin lenfoma	6(75,0)	2(25,0)	8
Santral sinir sistemi tümörleri	12(100,0)	0	12
Nöroblastom	1(50,0)	1(50,0)	2
Renal tümörler	4(100,0)	0	4
Hepatik tümörler	1(100,0)	0	1
Kemik tümörleri	2(100,0)	0	2
Yumuşak doku sarkomları	3(60,0)	2(40,0)	5
Germ hücreli tümör	2(66,7)	1(33,3)	3
Diğer	2(100,0)	0	2
Toplam	47(88,7)	6(11,3)	53

*Tedavi öncesi ve sonrası kızamıkçık IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı p=0,106

Kanser tedavisi sonrası serum kızamıkçık IgG antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 kişiden 430'una (%80,7) en az bir doz KKK aşısı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastaların 236'sına (%44,3) sadece bir doz ve 194'üne (%36,4) toplam iki doz uygulandığı görüldü.

Tedavi sonrası bakılan kızamıkçık SN olan 133 kişiden; birimimizde takipleri yapılan, 118 kişiye (%88,7) en az bir doz, 60 kişiye (%45,1) toplam iki doz KKK aşısı uygulandığı görüldü. Birinci dozdan sonra 88 (n:118, %74,5) hastada aşı yanıtı bakılmış olup, 30 (n:118, %25,5) hastanın birinci doz yanıtı bilinmemektedir (Tablo 4.51). Bir doz KKK aşısı sonrası yanıt bakılan hastaların %82,9'unda (n:88) koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluştuğu görüldü (Tablo 4.51).

Bir doz aşısı sonrası kızamıkçık SN olan 15 kişi olup, bunlardan yedisine (%46,6) ikinci doz aşısı uygulanmıştır. İkinci doz sonrası iki kişinin (n:7, %28,5) aşısı yanıtı bilinmiyordu, dört kişi (n:7, %57,1) SP olup, bir kişinin (n:7, %14,4) SN olduğu görüldü. İkinci doz aşısı sonrası yanıt bakılan hastaların %80'inde (n:5) koruyucu düzeyde antikor oluştuğu görüldü (Tablo 4.49).

Tablo 4.49. Kızamıkçık seronegatif olan aşısı uygulanan hastalarda aşısı sonrası değerlendirilmesi

Kızamıkçık IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
	n (%)	n (%)	n
1.doz aşısı sonrası	73(82,9)	15(17,1)	88
2.doz aşısı sonrası*	4(80,0)	1(20,0)	5

*1.doz aşısı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşısı uygulanan hastaların aşısı yanıtları

**Aşısı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Bir doz aşı sonrası, erkek hastaların %85,5'inde (n:55), kız hastaların %78,8'inde (n:33) koruyucu düzeyde serum antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,421). Birinci doz aşı sonrası SN olup, ikinci doz aşı uygulanan yedi hastadan, beş hastanın ikinci doz antikor yanıtları bilinmektedir. İkinci doz için erkeklerde %66,7 (n:3), kızlarda %100 (n:2) seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,361) (Tablo 4.50).

Tablo 4.50. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kızamıkçık IgG yanıtları

Kızamıkçık IgG	1.doz				2.doz*			
	Seropozitif		Seronegatif		Seropozitif		Seronegatif	
Aşı yanıtı	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Erkek	47(85,5)	8(14,5)	55	0,421	2(66,7)	1(33,3)	3	0,361
Kız	26(78,8)	7(21,2)	33		2(100,0)	0	2	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası kızamıkçık seropozitifliği en az oranda NHL (%57,1 n:14), en çok oranda RBL (%100, n:7), renal tümör (%100, n:10) ve LHH (%100, n:6) tanıli hastalarda olduğu saptandı (p= 0,196) (Tablo 4.51).

Birinci doz aşı sonrası kızamıkçık SN olan beş kişiye ikinci doz aşı uygulandığı ve bunlardan, dört kişi NHL, bir kişi NBL tanılıydı (p=0,576) (Tablo 4.51).

Tablo 4.51. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kızamıkçık IgG yanıtları

TANI	1.DOZ				2.Doğ*			
	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
Hodgkin								
lenfoma	3(75,0)	1(25,0)	4	0,196	-	-	-	0,576
Non-Hodgkin								
lenfoma	8(57,1)	6(42,9)	14		3(75,0)	1(25,0)	4	
Santral sinir sistemi								
tümörleri	8(80,0)	2(20,0)	10		-	-	-	
Nöroblastom	16(88,9)	2(11,1)	18		1(100,0)	0	1	
Retinoblastom	7(100,0)	0	7		-	-	-	
Renal tümörler	10(100,0)	0	10		-	-	-	
Hepatik tümörler	2(100,0)	0	2		-	-	-	
Yumuşak doku sarkomları	10(76,9)	3(23,1)	13		-	-	-	
Germ hücreli tümör	2(66,7)	1(33,3)	3		-	-	-	
Diğer	1(100,0)	0	1		-	-	-	
Langerhans hücreli histiositoz	6(100,0)	0	6		-	-	-	
Toplam	73(83,0)	15(17,0)	88		4	1	5	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Hastaların poliklinik izlemi boyunca serum kızamıkçık IgG antikor düzeylerinin son durumlarının; %7,3'ü (39/533) bilinmiyor, %86,1'i (459/533) SP, %6,6'sının (35/533) SN olduğu görüldü.

4.7. Kabakulak IgG Antikor Düzeyi ve Aşı Yanıtları

Kanser tedavisi öncesinde, 53 (%10) hastanın serum kabakulak IgG antikor düzeyinin bilindiği, bunların 35'inin (%66) SP olduğu görüldü (Tablo 4.52).

Kanser tedavisi sonrası, 87 hastanın serum antikor durumu bilinmediği, bilinen 446 hastanın, 178'inin (%39,9) SP, 268 hastanın (%60,1) SN olduğu görüldü (Tablo 4.52).

Tablo 4.52. Tedavi öncesi ve sonrası kabakulak IgG antikor düzeylerinin durumu

Kabakulak IgG antikor durumu	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi	n (%)	n (%)
Bilinmiyor	480(90,0)	*-
Seropozitif	35(6,6)	35(66,0)
Seronegatif	18(3,4)	18(34,0)
Toplam	533	53
Tedavi sonrası		
Bilinmiyor	87(16,3)	*-
Seropozitif	178(33,4)	178(39,9)
Seronegatif	268(50,3)	268(60,1)
Toplam	533	446

*Antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Kanser tedavisi sonrası bakılan serum kabakulak IgG antikor düzeylerinin, erkek hastaların 261'inde (n:304, %85,8), kız hastaların 185'inde (n:229, %80,8) bilindiği, antikor düzeyi bilinenlerde seronegatiflik oranlarının erkeklerde %64,4 (n:261), kızlarda %54,1 (n:185) olduğu görüldü (p=0,028) (Tablo 4.53).

Kanser tedavisi sonrası serum kabakulak IgG antikor düzeyleri tanı yaşı gruplarına göre değerlendirildi. Tanı yaşı, 0-23 ay grubunda 47 hasta, 24-59 ay grubunda 27 hasta, 60-143 ay grubunda dokuz hasta ve 144 ay ve üstü yaş grubunda dört hastanın serum antikor düzeyleri bilinmiyordu. Seronegatifliğin, 0-23 ay grubunda %84,4'ü (n:96), 24-59 ay grubunda %58,9'u (n:112), 60-143 ay grubunda

%54,5'i (n:154) ve 144 ay ve üstü yaş grubunda %44'ü (n:84) oranında olduğu görüldü (p=0,000) (Tablo 4.53).

Tablo 4.53. Tedavi sonrası kabakulak IgG antikor durumunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Kabakulak IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*	p
	n (%)	n (%)	n	
Cinsiyet				
Erkek	93(35,6) ^a	168(64,4) ^a	261	P=0,028
Kız	85(45,9) ^b	100(54,1) ^b	185	
Toplam	178(39,9)	268(60,1)	446	
Yaş grubu				
0-23 ay	15(15,6) ^a	81(84,4) ^a	96	P=0,000
24-59 ay	46(41,1) ^b	66(58,9) ^b	112	
60-143 ay	70(45,5) ^{b, c}	84(54,5) ^{b, c}	154	
144 ay ve üstü	47(56,0) ^c	37(44,0) ^c	84	
Toplam	178(39,9)	268(60,1)	446	

a, b, c; Aynı harfi taşıyan kolonlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

*Tedavi sonrası kabakulak IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Kanser tedavi sonrası bakılan serum kabakulak IgG antikor düzeyleri tanı gruplarına göre değerlendirildi. Seronegatifliğin en fazla oranda RBL (%82,6) ve LHH (%77,8), en az oranda SSS tümörü (%44,6) ve diğer tümör tanısı (%50) olan hastalarda olduğu görüldü ($p=0,008$) (Tablo 4.54).

Tablo 4.54. Tanı gruplarına göre kabakulak IgG serum antikor durumu

TANI	Seropozitif	Seronegatif	Toplam*
Kabakulak IgG	n %	n %	
Hodgkin lenfoma	28(45,2)	34(54,8)	62
Non- Hodgkin lenfoma	37(48,7)	39(51,3)	76
Santral sinir sistemi tümörleri	36(55,4)	29(44,6)	65
Nöroblastom	11(25,0)	33(75,0)	44
Retinoblastom	4(17,4)	19(82,6)	23
Renal tümörler	9(25,7)	26(74,3)	35
Langerhans hücreli histiositoz	4(22,2)	14(77,8)	18
Kemik tümörleri	10(38,5)	16(61,5)	26
Yumuşak doku sarkomları	17(34,7)	32(65,3)	49
Germ hücreli tümör	11(45,8)	13(54,2)	24
Diğer	6(50,0)	6(50,0)	12
Hepatik tümörler	5(47,7)	7(58,3)	12
Toplam	178(39,9)	268(60,1)	446

*Tedavi sonrası kabakulak IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, $p=0,008$

Tedavi öncesi ve sonrası 51 (n:533, %9,5) hastanın serum kabakulak IgG antikor düzeyi biliniyordu. Tedavi öncesi 35 (n:51, %68,6) hastanın kabakulak SP olduğu saptandı. Bu hastaların tamamının tedavi sonrası antikor düzeylerinin bilindiği, kabakulak IgG antikor kaybının %28,6 (n:35) oranında olduğu saptandı (Tablo 4.55).

Tablo 4.55. Tedavi öncesi kabakulak IgG antikor durumunun tedavi sonrası değişimi

	Tüm hasta grubu	Antikor düzeyi bilinen hasta grubu
Tedavi öncesi/Tedavi sonrası	n (%)	n (%)
B/B*	85(17,7)	**_
B/SP	152(31,6)	**_
B/SN	243(50,7)	**_
SP/B	0	**_
SP/SP	25(71,4)	25(71,4)
SP/SN	10(28,6)	10(28,6)
SN/B	2(11,1)	**_
SN/SP	1(5,5)	1(6,2)
SN/SN	15(83,4)	15(93,8)
Toplam	533	51

*B/B: tedavi öncesi bilinmiyor, tedavi sonrası bilinmiyor

** Tedavi öncesinde ve sonrasında kabakulak IgG antikor düzeyi bilinmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

Tedavi sonrası kız hastalarda %9,1'inde (n:11), erkek hastalarda %37,5'inde (n:24) serum kabakulak IgG antikor kaybı olduğu görüldü. Cinsiyete göre antikor kaybında anlamlı fark saptanmadı (p=0,120) (Tablo 4.56).

Tanı yaşına göre, 0-23 ay grubunda bir hasta olup antikor kaybı olmadığı görüldü. 24-59 ay grubunda antikor kaybının %27,3 (n:11), 60-143 ay grubunda ise %17,6 (n:17) olduğu görüldü. 144 ay ve üstü yaş grubunda ise kabakulak antikor kaybının %50,0 (n:6) oranında olduğu görüldü (p= 0,183) (Tablo 4.56).

Tablo 4.56. Tedavi sonrası cinsiyete ve yaş gruplarına göre kabakulak IgG antikor kaybı

Tedavi öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam	
	n (%)	n (%)	n	p
Cinsiyet				
Erkek	15(62,5)	9(37,5)	24	0,12
Kız	10(90,9)	1(9,1)	11	
Tanı yaşı				
0-23 ay	0	1(100,0)	1	0,183
24-59 ay	8(72,7)	3(27,3)	11	
60-143 ay	14(82,4)	3(17,6)	17	
144 ay ve üstü	3(50,0)	3(50,0)	6	
Toplam	25(71,4)	10(28,6)	35	

*Tedavi öncesi ve sonrası kabakulak IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı

Antikor kaybı olan hastaların tanılarının; HL (n:4), NHL (n:1), SSS tümörleri (n:1), yumuşak doku sarkomları(n:2), germ hücreli tümörler (n:1) ve diğer tümör (n:1) olduğu görüldü. Renal tümör (n:2), hepatik tümör (n:2) ve kemik tümörü (n:1) tanılı hastalarda antikor kaybı olmadığı görüldü (p= 0,611) (Tablo 4.57).

Tablo 4.57. Kanser tanılarına göre kabakulak IgG antikor kaybı

Tedavi Öncesi/Tedavi sonrası	SP/SP	SP/SN	Toplam
	n (%)	n (%)	n
Hodgkin lenfoma	7(63,6)	4(36,4)	11
Non-Hodgkin lenfoma	3(75,0)	1(25,0)	4
Santral sinir sistemi tümörleri	6(85,7)	1(14,3)	7
Renal tümörler	2(100,0)	0	2
Hepatik tümörler	2(100,0)	0	2
Kemik tümörleri	1(100,0)	0	1
Yumuşak doku sarkomları	3(60,0)	2(40,0)	5
Germ hücreli tümör	1(50,0)	1(50,0)	2
Diğer	0	1(100,0)	1
Toplam	25(71,4)	10(28,6)	35

*Tedavi öncesi ve sonrası kabakulak IgG antikor düzeyleri bilinen toplam hasta sayısı, p=0,611

Kanser tedavisi sonrası serum kabakulak IgG antikor düzeyine bakılmaksızın, 533 kişiden 430'una (%80,7) en az bir doz KKK aşı uygulandığı görüldü (Tablo 4.6). Hastaların 236'sına (%44,3) sadece bir doz ve 194'üne (%36,4) toplam iki doz uygulandığı görüldü.

Tedavi sonrası bakılan kabakulak SN olan 260 kişiden; birimimizde takipleri yapılan, 235 kişiye (%90,4) en az bir doz, 114 kişiye (%43,8) toplam iki doz KKK aşısı uygulandığı görüldü. Birinci dozdan sonra 185 (n:235, %78,7) hastada aşı yanıtı bakılmış olup, 50 (n:235, %21,3) hastanın birinci doz yanıtı bilinmemektedir (Tablo 4.59). Bir doz KKK aşı sonrası yanıt bakılan hastaların %45,4'ünde (n:185) koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluştuğu görüldü (Tablo 4.58).

Bir doz aşı sonrası kabakulak SN olan 101 kişi olup, bunlardan 62'sine (%61,4) ikinci doz aşı uygulanmıştır. İkinci doz aşı sonrası, 15'inin (n:62, %24,2) aşı yanıtı bilinmiyordu, 17'sinin (n:62, %27,4) SP olup, 30'unun (n:62, %48,4) SN olduğu görüldü. İkinci doz aşı sonrası yanıt bakılan hastaların %36,2'sinde (n:47) koruyucu düzeyde antikor oluştuğu görüldü (Tablo 4.58).

Tablo 4.58. Kabakulak seronegatif olan aşı uygulanan hastalarda aşı sonrası değerlendirilmesi

Kabakulak IgG	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**
	n (%)	n (%)	n
1.doz aşı sonrası	84(45,4)	101(54,6)	185
2.doz aşı sonrası*	17(36,2)	30(63,8)	47

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Bir doz aşı sonrası, erkek hastaların %39,3'ünde (n:112), kız hastaların %54,8'inde (n:73) koruyucu düzeyde serum antikor yanıtı geliştirerek, seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,038). Birinci doz aşı sonrası SN olup, ikinci doz aşı uygulanan 62 hastadan, 47 hastanın ikinci doz antikor yanıtları bilinmektedir. İkinci doz için erkeklerde %35,3 (n:34), kızlarda %38,5 (n:47) seropozitiflik olduğu görüldü (p=0,840) (Tablo 4.59).

Tablo 4.59. Cinsiyete göre bir doz KKK aşısına kabakulak IgG yanıtları

Kabakulak IgG	1.doz				2.doz*			
Aşı yanıtı	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
	n (%)	n (%)	n		n (%)	n (%)	n	
Erkek	44(39,3) ^a	68(60,7) ^a	112	0,038	12(35,3)	22(64,7)	34	0,840
Kız	40(54,8) ^b	33(45,2) ^b	73		5(38,5)	8(61,5)	47	

*1.doz aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doz aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

**Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı

Bir doz aşı sonrası kabakulak seronegatifliği en az oranda NHL (n:33, %66,7) ve kemik tümörleri (n:9, %66,7), en çok oranda germ hücreli tümör (n:9, %77,8) ve NBL (n:21, %66,7) tanılı hastalarda olduğu saptandı (p=0,194) (Tablo 4.60).

Birinci doz aşı sonra kabakulak SN olan ve ikinci doz KKK aşısı uygulanan hastalarda koruyucu düzeyde kabakulak IgG yanıtı oluşumunda tanılara göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,637$) (Tablo 4.60).

Tablo 4.60. Tanılara göre bir doz KKK aşısına kabakulak IgG yanıtları

TANI	1.DOZ				2.Doğ*			
	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p	Seropozitif	Seronegatif	Toplam**	p
Hodgkin lenfoma	10(43,5)	13(56,5)	23	0,194	4(50,0)	4(50,0)	8	0,637
Non-Hodgkin lenfoma	11(33,3)	22(66,7)	33		5(27,8)	13(72,2)	18	
Santral sinir sistemi tümörleri	10(45,5)	12(54,5)	22		0	1(100,0)	1	
Nöroblastom	14(66,7)	7(33,3)	21		1(50,0)	1(50,0)	2	
Retinoblastom	5(55,6)	4(44,4)	9		-	-	-	
Renal tümörler	8(42,1)	11(57,9)	19		1(16,7)	5(83,3)	6	
Hepatik tümörler	1(25,0)	3(75,0)	4		-	-	-	
Kemik tümörleri	3(33,3)	6(66,7)	9		2(50,0)	2(50,0)	4	
Kemik tümörleri	7(30,4)	16(69,6)	23		3(50,0)	3(50,0)	6	
Yumuşak doku sarkomları	7(77,8)	2(22,2)	9		-	-	-	
Germ hücreli tümör	2(66,7)	1(33,3)	3		1(100,0)	0	1	
Langerhans hücreli histiositoz	6(60,0)	4(40,0)	10		0	1(100,0)	1	
Toplam	84(45,4)	101(54,6)	185		17(36,2)	30(63,8)	47	

*1.doğ aşı sonrası antikor yanıtı seronegatif olup, 2.doğ aşı uygulanan hastaların aşı yanıtları

** Aşı yanıtı bilinen toplam hasta sayısı.

Hastaların poliklinik izlemi boyunca serum kabakulak IgG antikor düzeylerinin son durumlarının; %12'si (64/533) bilinmiyor, %60,6'sı (323/533) SP, %27,4'ü (146/533) SN olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri, hayatın ilk aylarından itibaren ortaya çıkmaktadır. Hastaların bir kısmına çocukluk çağı aşılama programı tamamlanamadan tanı konulmakta ve bağışıklık baskılayıcı tedaviler verilmektedir. Çocuklar tedavileri tamamlandıktan sonra istenmeyen çeşitli etkiler yaşamakta olup, aşı ile kazanılmış bağışıklık yanıtında kayıp/azalma bunlardan biridir (109). Kanser tedavisi tamamlanan çocuklar özel durum aşılamaları grubuna dahil olup, tanı anı öncesinde bebeklik aşılarının tamamlanma durumuna göre, bağışıklama uygulamasına başlanması gerekmektedir. Ancak bu çocuklar için tedavi sonrası aşı uygulaması ile ilgili tek bir rehber olmayıp, klinikler ülkelerinin aşılama programı ve kendi deneyimlerine göre aşı uygulaması yapmaktadır (112, 114, 117, 120).

Demografik Özellikler

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı Polikliniğine 1 Ocak 2015-31 Aralık 2020 yılları arasındaki altı yıllık dönemde başvurmuş, lösemi tanısı olmayan, lenfoma ve solid organ tümörleri tanısı ile kemoterapi almış, hastalıkları remisyonda olan, aşılama planı ve takibi için başvuran 18 yaşından küçük 533 hasta değerlendirildi.

Hastaların ortalama tanı yaşı 5 yıl 10 ay (1 gün-16 yıl 8 ay) olup, %52,9'unu 0-5 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Crawford ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %40'ına beş yaşından önce kanser tanısı konulduğu için aşı programının tamamlanamadığı bildirilmiştir (121). Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık olarak yarısının, çocukluk çağı bağışıklamaları tamamlanamayan ve aşı ile önlenabilen hastalıkların geçirilmesinin daha riskli olduğu yaş grubunda olduğu görüldü.

Hastaların doğum tarihleri 1998 ve 2019 yılları arasında olup bu yıllar arasında ulusal bağışıklama takviminde bazı gelişmeler olmuştur (25). 1998 yılında hepatit B aşısı, 2006 yılında kızamıkçık-kabakulak aşısı, 2011 yılında 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı, 2012 yılında hepatit A ve 2013 yılında suçiçeği aşısı ulusal takvime

eklenmiştir. Hastaların kemoterapi tedavisi sonrası, bağışıklama durumları değerlendirilirken doğum tarihleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda tüm hastaların %57'si erkek, %43'ü kız cinsiyette, ortalanca yaştan 4 yıl 7 ay olduğu, NHL (%15,4), SSS (%13,1) ve HL'nin ise en sık ilk üç tanı olduğu görüldü. TPOG ve TPHPD 2009-2021 yıllarına ait pediatrik tümör kayıtları incelendiğinde, %55,9'i erkek %44,1'i kız cinsiyette, ortalanca yaştan 6,7 olduğu, %24,2'sinin lösemi, %18,5 lenfoma ve retiküloendotelyal tümör ve %15,5'inin SSS tümörü tanı ile olduğu gözlemlendi (107). Bizim çalışmamızda lösemi hastaları hariç lenfoma ve solid organ tümör tanı ile hastalar tedavisi sonrası değerlendirilmiş olup demografik verilerin TPOG ve TPHPD verileri ile benzer olduğu görüldü.

Aşı Kayıtları

Çalışmamızda tanı öncesi aşılanma durumu bilinen hastaların %27'sinin süt çocukluğu dönemi aşılarının eksik olduğu görüldü. Bu hastaların tedaviden sonra en uygun koşullarda bağışıklama programına devam edilmeli, yıllık influenza aşısı, 23 valanlı pnömokok aşısı ve meningokok aşıları risk gruplarına yönelik rehber önerilerine göre uygulanmalıdır. Farklı rehberlerde, çocukluk çağı aşıları tam olan hastalar için ise kanser tedavisi tamamlandıktan sonra antikor düzeyi bakılabilen, aşıyla önlenemeyen hastalıklar için serum IgG antikor düzeyi bakılması, negatifse hatırlatma dozları uygulanması önerilmektedir. Rehberlerde 23 valanlı pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı önerilmektedir (111, 112, 114, 116).

Çalışmada incelenen hasta kayıtlarında çocukluk dönemi aşı kartının sadece 51 (%9,6) hastada görüldüğüne dair bilgiye rastlanmıştır. 399 hastanın (%74,8) ailesinden, sözel beyan ile aşılanmalarının yapıldığı öğrenilmiştir. Ülkemizde aşı kayıt sistemi genellikle insan temelli olup kayıtlar aşı kartı üzerine yazılı olarak yapılmaktadır. Günümüzde, 2015 yılından bu yana kullanılan USS ve ATS gibi bilgisayar temelli otomatik aşı kayıt sistemleri olmakla birlikte, ulusal bağışıklama programında bulunmayan rotavirüs, meningokok, HPV gibi önerilen aşılar halen sadece aşı kartına kaydedilebilmektedir. Bu aşılardan bilgisayar sistemlerine kayıtları zorunlu değildir. Bu durum uygulanan aşılardan takibini güçleştirmektedir. Rutin aşılanma şeması yanında önerilen aşılardan da uygulandığı sağlıklı çocuklarla birlikte,

farklı risk durumlarına göre aşılana onkoloji hastaları gibi özel aşılama gereksinimi olan hastaların en doğru ve uygun şekilde aşılanabilmeleri için aşı kayıt sisteminde değişiklikler yapılarak geliştirilmesi faydalı olabilir (122).

Türkiye nüfus araştırmaları 2018 yılı verilerine göre, 12-23 aylık çocuklarda aşı kartlarının görülme oranı %69, 24-35 aylık çocukların aşı kartlarının görülme durumu %53 olarak saptanmıştır (123). Çalışmamızda aşı kartı görülme oranının çok daha düşük (%9,5) olmasının, hastaların ortanca tanı yaşının yaklaşık 6 yıl olması nedeniyle aşı kartlarının bu yaşa kadar daha az saklanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada değerlendirilen hastaların, kanser tanıları 2002 ve 2019 yılları arasında konulmuş olup, birimimize ilk başvuruları 2015 yılı ve sonrasında olmuştur. Kayıtlara göre, özellikle tedavisi 2015 yılı öncesinde tamamlanan hastaların aşılamaları ve 158 hastanın (%29,6) tedavi sonrası ilk aşı uygulaması birimiz dışındaki merkezlerde (aile hekimliği vb.) yapılmıştır. Ancak aşı kayıt sistemi veya aşı kartındaki daha önce bahsedilen eksiklikler sebebiyle bazı hastalarda aşı uygulamalarındaki eksiklikler tespit edilememektedir.

Bu çalışmada kanser tedavisi sonrası 508 (%95,3) hastaya en az bir doz aşı uygulandığı saptandı. Crawford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2001-2003 yılları arasında kemoterapi uygulanan çocukların verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği ve tedavisi sonrası hastaların %61'ine en az bir doz hatırlatma aşısı yapıldığını bildirilmiştir (121). Choi ve ark. tarafından 1996-2018 yıllarında kanser tanısı konulan çocukların, tedavi sonrası aşılanma durumları değerlendirilmiş ve hastaların %83'üne tedavi sonrası en az bir doz aşı uygulanmış olduğu ve hastaların/ailelerin %33'üne tedavisi sonrası aşı uygulaması önerilmediği bildirilmiştir (124). Bizim çalışmamızda kanser tedavisi sonrası en az bir doz aşı uygulanma oranının (%95,3) daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda 2002-2019 yıllarında tedavi alan çocuklar incelenmiş olup, literatürde bu konuda yapılan çalışmaların ve farkındalığın artması ile kemoterapi sonrası aşı uygulamasının yıllar içinde artmış olabileceği düşünüldü.

Diğer Nadir Durumlar

Bu çalışmada lenfoma tanısı olan 14 hastaya B hücre monoklonal antikor olan ritüksimab tedavisi uygulandığı görüldü. Ritüksimab tedavisi alan hastalar için, IDSA tarafından 2013 yılında yayınlanan rehberde, altıncı aydan önce cansız aşılarla başlanılmaması önerilmektedir (114). Darly ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmada, ritüksimab tedavisinden 6-10 ay sonra bağışıklığın düzeldiği belirtilmiş olup cansız aşı uygulamasına altı aydan önce başlanılmaması önerilmektedir (125). Bölümümüzde lenfoma tanısıyla ritüksimab tedavisi alan çocuklarda tedavileri tamamlandıktan en erken bir yıl sonra cansız aşilar ile bağışıklama programına başlanılmaktadır.

Nöroblastom tanısıyla indüksiyon tedavisi tamamlanan 16 hastaya, cansız aşıları retinoik asit idame tedavisi alırken uygulanmış olup, literatürde retinoik asit (isotrenition) tedavisi kullanımı sırasında aşılama ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bölümümüzde retinoik asit tedavi kullanımı sırasında uygun görülen hastalara, cansız aşı uygulaması yapılmakta olup canlı aşilar tedavi kesildikten sonra uygulanmaktadır.

Pnömonok Aşıları

Çalışmamızda, bölümümüzde ve diğer merkezlerde uygulanan aşıların kayıtları incelendi. Ulaşılabilen tüm kayıtlara göre ilk başvuruda 232 hastaya (%43,5) bir doz 13 valanlı KPA uygulanmıştır. Toplamda 455 hastaya (%85,4) en az bir doz (bir, iki veya üç doz) KPA ve 139 (%26) hastaya bir doz PPA uygulanmıştır. Garonzi ve ark. tarafından yapılan çalışmada lösemi, lenfoma ve solid organ tümörü tanısı olan çocukların, tedavileri tamamlandıktan sonra %54,8'inin (n:31) pnömokok antikor düzeyinin koruyucu düzeyde olmadığı saptanmıştır (126). Lösemi ve lenfoma kanserlerinde, invaziv pnömokok enfeksiyonlarına karşı risk artışı olduğu bildirilmiştir (57, 127). IDSA kanser tanısı konulan çocuklara, konjuge pnömokok aşısı eksik ise tedavi öncesinde yapılmasını önermektedir. Tedavi sonrası ise en erken üç ay sonra KPA dahil cansız aşıların uygulanması önerilmektedir. İki yaşından büyük çocuklar için KPA aşısı uygulanmasından sekiz hasta sonra PPA aşısı uygulanması önerilmektedir (114). Moulik ve ark.'nın derlemesinde ise tedavi öncesi uygun

koşullarda bir doz konjuge pnömokok aşısının yapılması, tedavi tamamlandıktan altı ay sonra tedavi öncesi bağışıklama durumuna göre aşı uygulamasının planlanması önerilmektedir. Buna göre çocukluk aşıları tamamlanmış ise tedavi sonrası bir doz hatırlatma aşısı, aşıları eksik ise 1 yaş altı için üç doz , 1 yaş üstü için iki doz aşı önerilmektedir (115). Bölümümüzde onkoloji hastalarında pnömokok aşılması rehberlere uygun olarak tedavi öncesi eksik dozların tamamlanması, tedaviden 6 ay sonra çocukluk aşıları eksik ise iki doz, tam ise bir doz KPA uygulanmaktadır. KPA tamamlandıktan 8 hafta sonra 2 yaşından büyük çocuklara PPA önerilmektedir.

Difteri-Boğmaca-Tetanos-Polio Aşıları

Çalışmamızda, sıklık sırasına göre DaBT-İPA-Hib (5'li karma) aşısının 228 (%42,8), DaBT-İPA (4'lü karma) aşısının 106 (%19,9), Td aşısının 162 (%30,4), Tdab-İPA aşısının altı (%1,1), Hib aşısının 94 (%17,6) hastaya bir ve daha fazla doz uygulandığı görülmüştür. 5'li karma, 4'lü karma ve Td aşısı ülkemizde ücretsiz aşı programında olup Tdab-İPA ve Hib aşısı aileler tarafından ücretli temin edilmektedir (3). Yapılan farklı çalışmalarda kanser tanılı çocukların tedavi sonrası, tetanos için %13,5-89'unda, poliomiyelit için %27-56'sında (119, 120, 126), difteri için %6,2-88,9'unda (128-131), boğmaca için %3,9-62,3'ünde (130, 132), Hib için %42,6'sında (131) seronegatiflik olduğu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında tetanos, difteri, boğmaca, poliovirüs ve Hib için kanser tedavisi sonrası farklı oranlarda seronegatiflik bildirilmiştir. Hastaların tedavisi tamamlandıktan sonra, aşılama programları eksik kalmış ise tamamlanması, tamamlanmış ise hatırlatma dozları uygulanması önerilmektedir (7, 8, 112, 114).

HPV Aşıları

HPV aşısı 54 kişiye en az bir doz uygulanmıştır. HPV aşısı ulusal aşı takviminde bulunmayıp, aileler tarafından ücretli olarak karşılanmaktadır. Aşı 9-15 yaş arasında iki doz, 15 yaş üstü bireyler için üç doz önerilmektedir. ACIP tarafından 2016 yılında yayınlanan rehberde bağışıklık baskılayıcı tedavi uygulanan çocuklara, ilk dozun başlangıç yaşından bağımsız, üç doz uygulanması önerilmektedir (133). Kanser tedavisi uygulanan çocuklarda ikincil kanserlerin görülme riski artmış olup, HPV aşısı özellikle kanser tedavisi tamamlanan tüm çocuklara önerilmelidir (134,

135). Aşının daha fazla çocuğa ulaştırılabilmesi için ulusal aşı programına dahil edilmesi çok önemlidir. Sağlıklı çocuklarda 9-15 yaş arası iki doz önerilirken kanser tedavisi alan çocuklar için üç doz önerilmesi de maddi olarak aileler için dezavantaj oluşturmaktadır. Bölümümüzde tüm çocuk ve adölesanlara HPV aşısı önerilmekte olup bu çalışmada sadece 52 hastaya uygulandığına dair kayıt bulunmuştur. HPV aşısının, çalışmamızda daha öncede belirtildiği gibi, USS ve ATS gibi aşı kayıt ve takip sistemlerine kayıt zorunluğu olmayıp, sadece aşı kartı görülebilen veya başvuru anamnez notlarına kaydedilen dozlar bilinmektedir. Bu sebeple aslında bilinenden daha fazla hastaya aşı uygulanmış olabilir.

Meningokok Aşları

Meningokok A-C-W-Y suşuna karşı 307 kişiye (%57,6), meningokok B suşuna karşı 52 kişiye (%9,8) bir veya iki doz aşı uygulandığı görüldü. Meningokok aşıları ulusal aşı takviminde bulunmamaktadır ve aileler tarafından ücretli olarak temin edilmektedir. Ancak meningokok A-C-W-Y suşu aşısı, özel durum aşılması kapsamında Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilebildiği dönemlerde, ücretsiz olarak bölümümüzde uygulanabilmektedir. Meningokok B aşısı ise sadece aileler tarafından temin edilebilmektedir. Çalışmamızda meningokok ACWY ve B suşu aşı uygulanma oranları arasında yaklaşık 6 kat fark olup, bu farkın sebebinin meningokok B aşısının sadece aileler tarafından ücretli temin edilmesi olabilir. Her iki aşının da ulusal aşı programına dahil edilmesi ile özellikle riskli hasta gruplarında aşılama oranlarının daha yüksek olacağı düşünülebilir. Ayrıca, meningokok aşıları da aşı kayıt ve takip sistemlerine kaydedilmediği için HPV aşısında olduğu gibi daha fazla hastaya uygulanmış ancak kayıtlarına ulaşılamamış olabilir.

Diğer aşılar

Çalışmamızda 103 hastaya (%19,3) bir doz mevsimsel İnfluenza aşısı uygulandığı görüldü. Crawford ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocuklarda kanser tedavisi sonrası %47'sine bir doz İnfluenza aşısı yapıldığı bildirilmiştir (121). Ülkemizde mevsimsel İnfluenza aşısı rutin bağışıklama programına dahil değildir. Bölümümüzde, kanser tedavisi tamamlanan tüm hastalara mevsimsel İnfluenza aşısı

önerilmekte olup, aşı kayıt ve takip sistemlerine kayıt zorunluluğu olmadığı için daha fazla hastaya aşı uygulanmış olabilir.

Covid-19 aşısı ülkemizde 12 yaş üstü çocuklara önerilmektedir. Aşı Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilmektedir (136). Çalışmamızda hastalara 57 doz Coronovac® ve 167 doz Comirnaty® aşısı uygulandığı görüldü. CDC kanser tedavisi tamamlanmış çocuk ve erişkinlere Covid-19 aşısı yapılmasını önermektedir (137, 138).

Hepatit A antikor düzeyleri ve aşı yanıtları

Çalışmamızda tedavi öncesi 79 hastada (%53,4), tedavi sonrası 312 hastada (%64) HAV seronegatifliği saptanmıştır. Moon ve ark. tarafından 2019 yılında lösemi tanılı çocuklarda yapılan çalışmada, tedavi sonrası %39,7'sinin seronegatif olduğu saptanmıştır (139). Ülkemizde, Toret ve arkadaşlarının 2020 yılında lösemi hastaları ile yaptığı çalışmada ise, tedavi öncesi %39'unda, tedavi sonrası %83'ünde seronegatiflik gözlenmiştir (140). Çalışmamızda tanı yaşına göre 0-23 ay (%81,3) ve 144 ay ve üstü (%72,6) hastaların daha yüksek oranda seronegatif olduğu anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). Ülkemizde hepatit A aşısı ulusal aşı takvimine 2012 yılında dahil edilmiş olup, doğumdan itibaren 18. ayda ve 24. ayda toplam iki doz uygulanmaktadır (3). İki yaşından önce kanser tanısı alan çocukların hepatit A aşısının uygulanmadığı veya eksik olduğu kabul edildi, bu nedenle tedavi sonrası bu hastalarda daha yüksek seronegatiflik saptanmış olabilir.

Ülkemizde farklı yıllarda ve farklı şehirlerde hepatit A aşısı uygulanmamış sağlıklı çocukların dahil edildiği çalışmalarda, çocuklarda yaşla birlikte HAV-seropozitiflik durumunda %50'den %80'e kadar artış olduğu bildirilmiştir (141-143). Çalışmamıza dahil edilen tanı yaşı 144 ay ve üstü olan çocuklar 2011 yılı ve öncesinde doğmuş olduğundan çocukluk çağı hepatit A aşısı uygulanmadığı kabul edildi. Çalışmamızda tanı yaşı 144 ay ve üstü olan hastaların tedavi sonrası HAV-seronegatiflik durumunun literatüre göre aşısız sağlıklı yaşlılarından daha yüksek olduğu görüldü. Toret ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, 5 yaşından küçük tanı konulan çocuklarda tedavi sonrası seronegatifliğin daha yüksek olduğu saptanmıştır (140).

Çalışmamızda hastaların %31,9'unda (n:66) HAV total antikor kaybı olduğu saptanmıştır. Tanı yaşı 0-23 ay arasında olan 9 hastanın tamamında tedavi öncesine göre antikor kaybı tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=<0,001$). Bu hastaların tanı yaşları nedeniyle hepatit A aşısı uygulaması eksik veya hiç yapılmamış olup tedavi öncesindeki antikor seropozitifliği de maternal geçiş kaynaklı olabilir (144).

Çalışmamızda kanser tedavisi sonrası HAV-seronegatif olan ve aşı uygulanan hastaların bir doz sonrası %83,6'sı, iki doz aşı sonrası %98,8'inde seropozitiflik saptanmıştır. CDC, ABD'de yapılan çalışmalara göre sağlıklı çocuk ve ergenlerde bir doz aşıdan sonra bir ay içinde %97'nin üzerinde seropozitiflik olduğunu bildirmiştir (61). Mikhailov ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı yaş gruplarındaki sağlıklı çocuklara tek doz hepatit A aşısı uygulanmış olup çocuklarda 1 ay, 1 yıl ve 5 yıl sonra antikor yanıtlarına bakıldığında sırasıyla %98'i, %93,5'i ve %91,1'inde HAV-seropozitifliği saptanmıştır (145). Köksal ve ark.'nın çalışmasında kanser tanısı konulan ve HAV-seronegatif saptanan çocuklara kemoterapi sırasında hepatit A aşısı yapılmış, birinci dozdan sonra %60'ında ve ikinci dozdan sonra %89'unda seropozitiflik olduğu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda kanser tedavisi alan çocukların, hepatit A aşısına sağlıklı çocuk ve ergenlere göre daha düşük seropozitif yanıt verdiği görüldü. Bu durumda, sağlıklı çocuk ve ergenler için bir doz aşının yeterliliği tartışılırken, çocukluk çağı kanserlerinde tedavi sonrası bir doz hepatit A aşısının yeterli olmayacağı düşünülebilir (145).

Literatürde kanser tedavisi sonrası serum hepatit A antikor durumunun ve aşı yanıtlarının incelendiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepatit B antikor düzeyleri ve aşı yanıtları

Çalışmamızda tedavi öncesi 49 hastanın (%23,8), tedavi sonrası 244 hastanın (%48,5) HBV-seronegatif olduğu saptanmıştır. Cinsiyet, tanı yaşı ve tanı gruplarına göre seronegatiflik durumunda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 5 yıl 10 ay olup, hastaların doğum tarihleri 1998 ve 2019 yılları arasındadır. Hepatit B aşısı ulusal takvime 1998 yılında üç doz olarak (doğumda, 1.ay

ve 6.ayda) dahil edilmiştir (3). Ülkemizde Toret ve ark. tarafından lösemi tanılı çocuklar ile yapılan çalışmada, tedavi öncesi %24'ünde, tedavi sonrası %76'sında serum anti-HBs düzeyi HBV-seronegatif saptanmıştır (140). Yıldırım ve ark. tarafından 2018 yılında kanser tanılı çocuklar ile yapılan çalışmada, tedavi öncesi %26'sının, tedavi sonrası %62'sinin seronegatif olduğu bildirilmiştir (147). Ülkemizde yapılan bu iki güncel çalışmada tedavi öncesi hastalarda %76 ve %74 seropozitiflik saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda tedavi öncesinde hastaların %78,2'sinde seropozitiflik saptanmıştır.

Yu ve ark.'nın çalışmasında pediatrik sarkom tanılı hastaların %64'ü tedavi sonrası HBV-seronegatif saptanmıştır (148). Literatürde kanser tanısı olan çocukların incelendiği farklı çalışmalarda, tedavi sonrası hastaların %46-86'sında HBV-seronegatifliği olduğu bildirilmiştir (119, 126, 149-151).

Hastaların %31,4'ünde (n:48) serum anti-HBs antikor kaybı olup, tanı yaşı, cinsiyet veya tanı gruplarına göre farklılık yoktur. HBV için lösemi, lenfoma ve solid organ tümörü tanısı olan çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda antikor kaybı %26-86 oranında olduğu bildirilmiş ve lösemi hastalarında lenfoma ve solid organ tümörü olanlardan daha fazla antikor kaybı olduğu saptanmıştır (119, 126, 147, 150, 152). Bizim çalışmamızda lösemi tanılı çocuklar dahil edilmemiş, lenfoma ve solid organ tümörü tanılılar incelenmiştir.

Çalışmamızda tedavi sonrası HBV-seronegatif olan hastalarda bir doz aşı sonrası %81,4'ünde, iki doz sonrası %80'inde seropozitif yanıt saptanmıştır. Literatürde farklı çalışmalarda kanser tanısı olan çocuklarda tedavi sonrası HBV-seronegatif olan ve bir doz hepatit B aşı uygulanan çocukların %44,6-91'inde seropozitiflik geliştiği bildirilmiştir (Tablo 5.1). Özellikle lösemi hastaları ile yapılan çalışmalarda daha düşük oranda aşı sonrası seropozitiflik saptanmıştır (153). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde kanser tedavisi sonrası, hastaların en az yarısının seronegatif olduğu ve hatırlatma (rapel) dozu hepatit B aşısı uygulanması gerektiği belirlenmiştir (8, 114, 115).

Tablo 5.1. Literatürde çocuklarda kanser tedavisi sonrası bir hatırlatma (rapel) dozu HBV aşısı yanıtını bildiren çalışmalar

Çalışmacılar	Ülke/yıl	Tanı*	SP (%)
Suwanpakdee ve ark.(149)	Tayland/2021	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	61,4
Zignol ve ark. (119)	İtalya/2004	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	91
Garonzi ve ark.(126)	İtalya/2020	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	67
Hye Jo Shin ve ark.(153)	Güney Kore/2019	Lösemi	44,6
Fayea ve ark.(150)	Suudi Arabistan/2017	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	90
Polychronopoulou-Androulakaki ve ark. (154)	Yunanistan/1996	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	87,5
Yu ve ark. (148)	ABD/ 2007	Sarkom	71,4

*Çocukluk çağı kanserleri

VZV antikor düzeyleri ve aşı yanıtları

Çalışmamızda tedavi öncesi 34 hastada (%33), tedavi sonrası 215 hastada (%43,3) VZV-seronegatifliği olduğu saptandı. İki yaşından küçük tanı alan çocuklarda en yüksek oranda seronegatiflik (%66,9) gözlemlendi. Tedavi sonrası VZV-seropozitifliğinde yaşla birlikte anlamlı olarak artış olduğu görüldü ($p=0,000$). Tanı yaşı 144 ay ve üstü olan çocuklarda tedavi sonrası seronegatiflik oranının (%11,9) en düşük olduğu görüldü. NBL (%66,0) ve RBL (%70,6) tanısı olan çocukların tedavi sonrası VZV-seronegatifliği anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,000$). Bu çalışmada incelenen, iki yaşından küçük çocukların %50'si NBL ve RBL tanılı olup, VZV-seronegatifliğinin tanı yaşı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde suçiçeği aşısı ulusal aşı takvimine 2013 yılında dahil edilmiştir ve 12. ayda uygulanmaktadır (3). Bu çalışmada değerlendiren hastaların doğum tarihleri 1998 ve 2019 yılları arasında olup 2012 yılından sonra doğan ve 12. ayını dolduran çocuklara kayıtlara göre suçiçeği aşısı uygulanmıştır. Kanra ve ark. tarafından 2001 yılında Türkiye’de yapılan, VZV seroprevalansının incelendiği çalışmada sağlıklı

çocuklarda, seropozitifliğin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (155). Wiese-Posselt ark. tarafından Almanya’da yapılan, suçiçeği aşısı uygulanmamış 1-17 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda VZV-seroprevalansının incelendiği çalışmada benzer şekilde aşı sonrası seropozitifliğin 1 yaşında (%12) en düşük, 17 yaşında (<%90) en yüksek olduğu ve yaşla birlikte artış olduğu bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda da kanser tedavisi uygulanan çocukların tedavi sonrası yaşa göre artmış VZV-seroprevalansının aşı öncesi dönemdeki sağlıklı çocuklarinkine benzer olduğu görüldü.

Literatürde çocukluk çağı kanser hastalarının tedavi sonrası VZV IgG antikor düzeylerinin incelendiği farklı çalışmalarda, seronegatiflik %11 ila %59 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (126, 140, 148, 151, 157). Bochennek ve ark.’nın yaptığı çalışmada tanı yaşı yedi yaştan küçük olan hastaların tedavi sonrası daha yüksek oranda VZV-seronegatifliği görüldüğü bildirilmiştir (157). Toret ve ark.’nın ülkemizde yaptığı çalışmada da tanı yaşı 5 yaş altında olan hastaların tedavi sonrası VZV IgG düzeyinin daha yüksek oranda negatif olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi sonrası VZV-seronegatifliği tüm hastalar için %43,3 oranında olup, iki yaş altında daha (%66,9) yüksek seronegatiflik saptanmış olup literatürdeki sonuçlar ile benzerdir. Buna göre, kanser hastalarında, tanı yaşı kanser tedavisi sonrası VZV serolojik durumunun ön görülmesi için anlamlı olabilir.

Bu çalışmada kanser tedavisi sonrası VZV antikor kaybı %21,7 oranında saptandı. Literatürde pediatrik kanser hastalarında, su çiçeği için antikor kaybının bildirildiği farklı iki çalışmada antikor kaybı oranlarının %14 ve %38 olduğu görüldü (126, 157).

Çalışmamızda tedavi sonrası VZV-seronegatif hastaların bir doz suçiçeği aşısı sonrası %63,5’inin seropozitifleştiği görüldü. Birinci doz sonrası seronegatif olan ve ikinci doz aşı uygulanan hastalar için seropozitiflik oranı %84,6 olarak saptandı. Siedler ve ark. tarafından 2016 yılında Almanya’da sağlıklı çocuklar ile yapılan çalışmada bir ve iki doz suçiçeği aşı yanıtları %86,6 ve %97,3 olarak bildirilmiştir (158). Garonzi ve ark. kanser tanılı çocuklarda, tedavi sonrası VZV-seronegatif olanlara bir doz suçiçeği aşısı uygulandığını ve %80’inin seropozitifleştiği bildirilmiştir (126). Çakır ve ark. tarafından lösemi tanılı çocuklarda yapılan

çalışmada, tedavi sonrası bir ve iki doz suçiçeği aşısına %29 ve %75 serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (159). Ting-Fan Leung ve ark. tarafından yapılan çalışmada lösemi ve solid organ tümörleri tanılı çocuklarda bir ve iki doz suçiçeği aşısına %19 ve %94 serokonversiyon geliştiği bildirilmiştir (132). Austgulen ve ark. ise solid organ tümörleri tanısı olan çocuklarda tedavi sonrası bir doz suçiçeği aşısına %80 serokonversiyon geliştiğini bildirmiştir (160).

Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak, bir doz suçiçeği aşısına seropozitif yanıtın sağlıklı çocuklardan daha düşük oranda olduğu görüldü. Çocuklarda kemoterapi sonrası VZV serokonversiyon durumunun değerlendirmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu sonuçlara göre, kemoterapi sonrası bir doz aşının seropozitif yanıt oluşturmak için yeterli olmayabileceği ve ikinci doz gerekliliğinin artmış olduğu düşünülebilir. Moulik ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayınlanan derlemede suçiçeği aşının tedavisi bittikten altı ay sonra, tanı öncesi çocukluk aşıları tamamlanmış ise bir doz, çocukluk aşıları eksik/yapılmamış ise 6 ay ara ile iki doz uygulanması önerilmektedir (115). Esposito ve ark. ise çocuklarda kanser tedavisi tamamlandıktan bir yıl sonra, lenfosit sayısı kontrol edilerek, tedavi öncesinde aşıları tamamlanmış ise 1 hatırlatma dozu, tamamlanmamış ise 3 ay ara ile iki doz yapılmasını önermektedir (8). Bölümümüzde kanser tedavisi tamamlandıktan 1 yıl sonra, VZV-seronegatif saptanan hastalara bir doz aşı uygulanmakta ve aşı sonrası antikor yanıtına bakılmaktadır. Bir doz aşı sonrası SN saptanan hastalara ikinci doz aşı uygulaması yapılmaktadır.

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak antikor düzeyleri ve aşı yanıtları

Çalışmamızda hastaların kızamık, kızamıkçık ve kabakulak-seronegatiflik oranları, tedavi öncesi sırasıyla %66,7, %9,6 ve %34, tedavi sonrası %83,5, %28, %60 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış benzer çalışmalar incelendiğinde tedavi sonrası hastaların, kızamık için seronegatiflik oranlarının %13,5 ile %78, kızamıkçık için %4,4 ile %56, kabakulak için %9,1 ile %56 olduğu bildirilmiştir (Tablo 5.2). Çalışmamızda tedavi sonrası kızamık IgG düzeyinde tanı yaşı, cinsiyet ve tanı gruplarına göre farklılık saptanmamıştır. Kızamıkçık ve kabakulak için ise, 0-23 aylık iken tanı alan çocuklarda anlamlı şekilde daha yüksek seronegatiflik oranları olduğu saptanmıştır. Literatürde bulunan kanser tanılı çocuklar ile yapılan iki çalışmada

kanser tedavisi sonrası, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak- seronegatifliğinin tanı yaşı küçük olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (157, 161).

Çalışmamızda kanser tanılı çocuklarda tedavi sonrasında kızamık, kızamıkçık ve kabakulak IgG antikor kaybının %47,1, %11,4 ve %28,6 oranlarında olduğu saptandı. Garonzi ve ark. 2019 yılında kanser tanısı olan çocuklarda kızamık, kızamıkçık ve kabakulak için antikor kaybının sırası ile %42, %43 ve %32 oranlarında olduğunu bildirmiştir (126).

Çalışmamızda tedavi sonrası kızamık, kızamıkçık veya kabakulaktan en az ikisi için seronegatiflik saptanan çocuklara bir doz KKK aşısı uygulanmıştır. Bir doz aşı sonrası hastaların kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitiflik oranları sırasıyla %33,3, %82,9 ve %45,4 bulunmuştur. Literatürde kanser tedavisi tamamlanan çocuklarda bir doz aşı sonrası serokonversiyon kızamık için %57-80, kızamıkçık için %78-100, kabakulak için %33-87 olarak farklı oranlarda bildirilmiştir (Tablo 5.2). Çalışmamızda kızamık aşı yanıtı %33,3 olarak saptanmış olup literatürde lenfoma ve solid organ tümörü tanılı hastalar ile yapılan çalışmalardan (%67 ve %80) daha düşük seropozitiflik olduğu görüldü (119, 126).

Çalışmamızda bir doz aşı sonrası kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seronegatifliği saptanan hastaların ikinci doz aşı sonrası seropozitiflik oranları (aşı yanıtları) sırasıyla %32,2, %80, 36,2 idi. Literatürde kanser hastalarında ikinci doz KKK aşı yanıtı bildirilen benzer başka çalışma bulunamadı. 12 aydan büyük sağlıklı çocuklarda bir ve iki doz KKK aşısına serokonversiyon %95 ve %99 olarak bildirilmiştir (74).

Bu çalışmada kanser tedavisi sonrası bir ve iki doz aşı serokonversiyon gelişimi, literatürde bildirilen yayınlarda sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu görüldü. IDSA tarafından 2013 yılında yayınlanan rehberde kanser tedavisi tamamlanan çocukların canlı aşılar en erken 3 ay sonra başlanması önerilmektedir (114). 2015 yılında Birleşik Krallık'ta yayınlanan standart doz kemoterapi tedavisi sonrası çocukların aşılama rehberinde, tedavi bittikten altı ay sonra altı ay ara ile iki doz KKK aşısı önerilmektedir (116). Cesaro ve ark., ve Moulik ve ark. tarafından yayınlanan çalışmalarda ise canlı aşıların en erken tedaviden 6 ay sonra, lenfosit sayısı

değerlendirilerek başlanması önerilmektedir (112). Çalışmamızda kanser tedavisi sonrası aşı uygulanma zamanları değerlendirilmemiştir. Bölümümüzün uygulamalarında, her hasta bireysel olarak riskleri açısından değerlendirilerek aşılama kararı verilmekle birlikte genellikle hematoloji-onkoloji hastalarına kanser tedavisi bittikten bir yıl sonra canlı aşı uygulaması yapılmaktadır.

Tablo 5.2. Literatürde tedavi sonrası KKK seronegatifliği ve bir doz aşı yanıtları

Çalışmanın adı	Ülke/Yıl	Tanı		Kızamık	Kızamıkçık	Kabakulak
Zhang ve ark.(120)	ABD 2020	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	34 -	23 -	31 -
Zignol ve ark.(119)	İtalya 2004	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	33 80	22 100(n:5)	22 100(n:1)
Garonzi ve ark.(126)	İtalya 2019	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	46 67	45 83	43 33
Fayea ve ark.(131)	Suudi Arabistan 2017	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	46,8 -	36,2 -	36,2 -
Yu ve ark.(148)	ABD 2007	Solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	13,5 -	4,4 -	9,1 -
Yıldırım ve ark.(147)	Türkiye 2018	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	78 -	56 -	56 -
Bochennek ve ark.(157)	Almanya 2013	Lösemi, lenfoma, solid organ tm.	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	27 -	19 -	47 -
Aytaç ve ark.(162)	Türkiye 2010	Lösemi	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	58,4 58,8	26,3 %92,3	47,3 62,5
Abdelaziz,ve ark.** (163)	Mısır 2021	Lösemi, lenfoma	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	78,9 -	- -	- -
Fouda ve ark.(161)	Suudi Arabistan 2018	Lösemi	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	24,6 57,1	24,6 78,6	28,1 87,5
Toret ve ark.(140)	Türkiye 2020	Lösemi	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	59 -	24 -	46 -
Ercan ve ark.(164)	Türkiye 2005	Lösemi	Tedavi sonrası SN (%) Aşı yanıtı*, SP (%)	71 76	- -	71 66

* Bir doz KKK aşısı sonrası. ** Sadece kızamık antikor düzeyi çalışılmıştır

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında, ülkemizde çalışmaya dahil edilen hastalara aşı uygulaması yapıldığı tüm yılları kapsayan bir veri kayıt sisteminin olmaması ve çok az hastanın aşı kartının değerlendirilebilmiş olması bulunmaktadır. Çalışmanın diğer önemli bir kısıtlılığı da Covid-19 pandemisi nedeniyle 2020 yılında farklı aylarda rutin poliklinik muayenelerinin ülke genelinde acil vakalar dışında sınırlandırılması; ayrıca pandemi önlemleri nedeniyle farklı şehirlerden gelen hastaların ulaşımında aksaklıklarla karşılaşması sonucu hastaların takiplerinin ve aşılamalarının aksamasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çocukluk çağı aşılama ları hem sağlıklı hem de kronik hastalığı olan çocuklar için son derece önemlidir. Sağlıklı çocukların ve çeşitli hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alan, hastalığın ve tedavilerin yan etkisi sonucu aşı ile korunabilecek hastalıklara yatkınlığı artan çocukların aşı uygulamalarının en etkili şekilde planlanması gerekmektedir.
- 2- Hastaların yarısından fazlasının (%52,9) tanı yaşının 5 yaşından küçük olduğu ve bu nedenle çocukluk aşılarının tamamlanamadığı görüldü. Çocukluk çağı kanserleri çocukluk çağı aşı programının tamamlanamamasına neden olmakta, çocukları aşı ile önlenabilen hastalıklara karşı savunmasız bırakmaktadır. Hastaların, tedavileri tamamlandıktan sonra mutlaka bağışıklama durumunun değerlendirilmesi ve ailelerine bilgi verilmesi gerekmektedir.
- 3- Kanser tedavisi tamamlanan çocukların, aşı programı planlanırken, ulusal aşı programındaki gelişmeler göz önünde bulundurulmalı, doğum tarihlerine göre eksik aşıları tespit edilmelidir.
- 4- Hastalar, kanser tanısı öncesi çocukluk aşılarının tamamlanma durumuna göre değerlendirilmelidir. Çalışmamızda hastaların %9,5'inin çocukluk dönemi aşı kartının görüldüğü anamnezlerden öğrenildi. Aşı kartı ile aşı uygulaması takibinin uzun süreli kayıt için güvenilir olmadığı düşünüldü. Çocukluk çağı aşı bilgilerinin öğrenilmesi için, en güvenilir yöntem aşı kayıt sistemlerinin kullanılmasıdır. Ancak ülkemizde ulusal aşı programı dışında bulunan ve uygulanan aşıların (HPV, meningokok, İnfluenza) veri kayıt sistemlerine kayıt zorunluluğu bulunmamaktadır. Kanser hastaları gibi özel aşılama gereksinimi olan çocukların en doğru şekilde aşılanabilmesi ve takip edilebilmesi için aşı kayıt sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir.
- 5- Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yıllar içinde ritüksimab ve retinoik asit gibi yeni ilaçlar kullanılmaya başlanılmıştır. Ritüksimab

tedavisi alan çocuklarda bağışıklığın 6-10 ayda düzeldiği bilinmektedir. Retinoik asit tedavisi kullanımı ve çocuklarda aşı uygulaması ile ilgili literatürde yeterli bilgi bulunamadı. Bu ilaçların aşı ile kazanılmış bağışıklama üzerine etkilerinin öğrenilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

- 6- Çocukluk çağı kanserleri tedavisi sonrası, aşı uygulaması ile ilgili tek bir rehber olmayıp, klinikler ülkelerinin aşılama programı ve kendi deneyimlerine göre aşı uygulaması yapmaktadır. Bölümümüzde kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hastalar bireysel olarak değerlendirilmektedir. Tedavileri tamamladıktan altı ay sonra cansız aşılar, 12 ay sonra canlı aşılar planlanmaktadır.
- 7- Hepatit A, hepatit B, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak için hastaların tedavi sonrası seronegatiflik oranları sırası ile %64, %48,5, %43,3, %83,5, %28 ve %60,1 saptandı. Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra, aşı ile korunabilen hastalıklardan antikor düzeyi bakılabilen etkenlerin serolojik değerlendirmesinin yapılması bağışıklama programının daha etkili planlanmasını sağlayacaktır.
- 8- Antikor düzeyi bakılamadığı durumlarda çocukluk çağı aşıları tamamlanmış hastalara rehberlerin önerileri doğrultusunda hatırlatma dozları yapılmalıdır. Çocukluk aşıları eksik olan hastalar için eksik dozlar tamamlanacak şekilde aşı programı oluşturulmalıdır.
- 9- Meningokok A-C-W-Y suşu aşısı 307 kişiye, B suşu aşısı 52 kişiye, PPA 139 kişiye, mevsimsel influenza aşısı 123 kişiye bir doz uygulandığı kayıtlardan görüldü. Bu aşılarda veri kayıt sistemlerine kayıt zorunluğu olmadığı için daha fazla doz uygulanmış olabileceği düşünülmektedir. Çocukluk çağı kanserleri tanısıyla kemoterapi tedavisi alan tüm çocuklara HPV, meningokok, PPA ve mevsimsel influenza aşıları önerilmelidir.
- 10- Meningokok A-C-W-Y ve B suşları bir doz uygulanma durumları arasında altı kat fark olduğu görüldü. Meningokok A-C-W-Y aşısının ücretsiz olarak temini sağlandığında ailelerin aşı uygulamasına olumlu yanıt verdiğini

göstermektedir. Ücretli temin edilen aşıların ulusal aşı takvimine dahil edilmesi durumunda daha çok çocuğa uygulanabileceği öngörüldü.

- 11- Tedavi sonrası HAV-seronegatifliği hastaların %64'ünde, HAV antikoru kaybı %31,9'unda saptandı. Hastaların nerdeyse 2/3'ünün hepatit A virüsüne karşı bağışıklanması gerektiği düşünüldü. HAV aşısı cansız aşı olup, farklı rehberlerde tedavi bittikten 3 ila 6 ay sonra aşı yapılması önerilmektedir.
- 12- Tedavi sonrası HAV seronegatif olan hastaların bir doz aşı sonrası %83,6'sında, iki doz aşı sonrası %98,8'inde seropozitiflik saptanmıştır. Kemoterapi tedavisi alan çocuklara tedavi sonrası hepatit A aşısının iki doz uygulanması gerektiği düşünüldü.
- 13- Tedavi sonrası HBV-seronegatifliği hastaların %48,5'inde, HBV antikoru kaybı %31,4'ünde saptandı. Hastaların nerdeyse 1/2'sinin hepatit B virüsüne karşı bağışıklanması gerektiği düşünüldü. HBV aşısı cansız aşı olup, farklı rehberlerde tedavi bittikten 3 ila 6 ay sonra aşı yapılması önerilmektedir.
- 14- Tedavi sonrası HBV seronegatif olan hastaların bir doz aşı sonrası %81,4'ü, 2 doz aşı sonrası %80'inde seropozitiflik saptanmıştır. Kemoterapi tedavisi alan çocukların neredeyse yarısına (%48,5) tedavi sonrası hepatit B hatırlatma dozu uygulanması gerekmiştir. Hatırlatma dozu sonrası serum antikor yanıtının kontrol edilmesi ve seronegatif ise ikinci ve üçüncü doz aşının planlanması önerilmektedir.
- 15- Tedavi sonrası VZV-seronegatifliği hastaların %43,3'ünde, VZV antikoru kaybı %21,7'sinde saptandı. İki yaşından küçük tanı alan çocuklarda ise tedavisi sonrası %66,9'unda seronegatiflik olup suçiçeği virüsüne karşı bağışıklanması gerekmektedir. Suçiçeği aşısı canlı attenüe aşı olup farklı rehberlerde tedavi bittikten 6 ila 12 ay sonra aşı yapılması önerilmektedir.
- 16- Tedavi sonrası VZV seronegatif olan hastaların bir doz aşı sonrası %63,5'i, ikinci doz aşı sonrası %84,6'sında seropozitiflik saptanmıştır. Rehberlerde kanser tedavisi sonrası çocukluk aşıları tam ise bir doz

hatırlatma aşısı, eksik ise iki doz aşı yapılması önerilmektedir. Bölümümüzde ise hatırlatma dozu sonrası serum antikor yanıtının kontrol edilmesi ve seronegatif ise ikinci doz aşı uygulaması yapılmaktadır.

- 17- Tedavi sonrası kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seronegatifliği hastaların %83,5, %28, ve %60'ında, antikor kaybı sırası ile %47,1, %11,4 ve %28,6'sında saptandı. Bu çalışmada altı hastalığa karşı antikor düzeyleri incelenmiş olup, tedavi sonrası seronegatiflik oranı en yüksek kızamık (%83,5) için bulunmuştur. Kızamık hastalığı Avrupa ülkeleri ve ABD'de dahil olmak üzere farklı yıllarda salgınlara neden olmuştur. Kızamık komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda kanser tedavisi sonrası hastaların mutlaka en kısa sürede bağışıklanması gerekmektedir. KKK aşısı canlı attenüe aşı olup farklı rehberlerde tedavi bittikten 6 ila 12 ay sonra aşı yapılması önerilmektedir. Kızamık antikor düzeyinin bakılmadığı durumlarda bir doz aşı yapılması hastanın yararına olacaktır.
- 18- Tedavi sonrası kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seronegatif olan hastaların bir doz aşı sonrası sırasıyla %33,3, %82,9 ve %45,4'ünde seropozitiflik saptanmıştır. Rehberlerde kanser tedavisi sonrası çocukluk aşıları tam ise bir doz hatırlatma aşısı, eksik ise iki doz aşı yapılması önerilmektedir. Bölümümüzde ise hatırlatma dozu sonrası serum antikor yanıtının kontrol edilmesi ve seronegatif ise ikinci doz aşı uygulaması yapılmaktadır.
- 19- Literatürde çocuklarda kanser tedavisi sonrası bir veya iki doz aşı uygulamasının uzun dönemde hastalığa karşı koruyuculuğu ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Vaccines and immunization 2022 [Available from: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1].
2. Vaccination Recommendations by the AAP 2022 [Available from: <https://www.aap.org/en/patient-care/immunizations/vaccination-recommendations-by-the-aap/>].
3. T.C Sağlık Bakanlığı ,Aşı Portalı 2020 [Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>].
4. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD).
5. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 2009, Son güncelleme tarihi: Ekim 2011 [Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgenelge2008pdf.pdf?0>].
6. Altered Immunocompetence [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>].
7. Fioredda F, Cavillo M, Banov L, Plebani A, Timitilli A, Castagnola E. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):165-8.
8. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010;28(19):3278-84.
9. Plotkin Saowaopa. *Vaccines*. 2008.
10. Yurdakök M. Aşılanmanın Tarihi. Kale G, editor. Ankara2006.
11. D B. Edward Jenner's Role in the Introduction of Smallpox Vaccine in History of Vaccine Development ed. Plotkin SA: Springer Science+Business Media.

12. Baxby D. Edward Jenner's inquiry after 200 years. *BMJ*. 1999;318(7180):390-.
13. Frank J. Smallpox Eradication: The Vindication of Jenner's Prophecy in History of Vaccine Development ed. Plotkin SA. London PP. 27-32: Springer Science+Business Media; LLC 2011.
14. Karabay O. Aşılama Tarihçesi". *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. Karabük Üniversitesi Yayınları. 2021:1-17.
15. Akdeniz M, Kavukcu E. Aşılama ve aşılarda tarihçesi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2016;8(2):11-28.
16. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(1):21-5.
17. İzgöer AZ. Ahmed Cevdet Paşa tarafından yazılmış bazı tıbbi dokümanlar. *Yeni Tıp Tarihi araştırmaları*; 1998.
18. Ehreth J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4105-17.
19. Immunization, Vaccines and Biologicals. Poliomyelitis: World Health Organization; [Available from: https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1.
20. Dietz V, Milstien JB, van Loon F, Cochi S, Bennett J. Performance and potency of tetanus toxoid: implications for eliminating neonatal tetanus. *Bull World Health Organ*. 1996;74(6):619-28.
21. WHO. Progress Toward Maternal and Neonatal Tetanus Elimination - Worldwide, 2000–2018 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/progress-toward-maternal-and-neonatal-tetanus-elimination---worldwide-2000-2018>.
22. Buzgan T. Ülkemizde Aşılama Politikaları. In: Selim Badur MB, editor. *Aşı Kitabı* İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. p. 57-63.

23. Özmert EN. Dünya’da ve Türkiye’de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51(3):168-75.
24. Okay Gl. Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı. Solmaz H, editor. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları; 2021.
25. Serpil Uğur Baysal FSa, Ufuk Beyazova, Emel Gür, Songül Yalçın, Gülbin Gökçay, Meda Kondolot. Ülkemizde Güncel Aşılama: Türkiye Milli Pediatri Derneği; 2014. 24-39 p.
26. Hastalıkların Önlenmesi ve Sağlığın Korunması .T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018.
27. Özmert EN. Göçmenlerde Aşılama. Osmangazi Tıp Dergisi. 2020:20-4.
28. Canan Kuzdan MB. Tüberküloz Aşısı. Selim Badur MB, editor: Akademi Yayınevi; 2012.
29. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32 ed.
30. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020–Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. International Journal of Infectious Diseases. 2021;113:S7-S12.
31. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi T.C Sağlık Bakanlığı 2019.
32. Anna M. Acosta PLM, Susan Hariri, Tejpratap S.P. Tiwari. Diphtheria. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
33. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):81.
34. Adler NR, Mahony A, Friedman ND. Diphtheria: forgotten, but not gone. Intern Med J. 2013;43(2):206-10.

35. Tezer H. Difteri Boğmaca Tetanoz Aşıları. Kale G, editor. Ankara 2006.
36. Özsürekcı Y. Difteri-Tetanoz Aşısı. Selim Badur MB, editor. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012.
37. Anna M. Acosta PLM, Susan Hariri, Tejpratap S.P. Tiwari. Diphtheria. 14 ed. Prevention CfDca, editor. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
38. Cengiz AB. Boğmaca Aşısı. Selim Badur MB, editor. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. 219-30 p.
39. Fiona P. Havers PLM, Susan Hariri, Tami Skoff. Pertussis. 14 ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
40. WHO. Pertussis [Available from: https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_2].
41. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/27-asininyararlari>].
42. Tejpratap S.P. Tiwari PLM, Anna M. Acosta,. Tetanus. 14 ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
43. Yalçın S. Poliyomiyelir Aşısı. Selim Badur MB, editor. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012.
44. Concepcion F. Estivariz RL-G, Tom Shimabukuro Poliomyelitis. 14 ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
45. Department of Vaccines and Biologicals. The polio eradication initiative: strategic plan of action, 2004–2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003: 1-21.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aşı ile Önlenebilir İnvaziv Bakteriyel Hastalıklar Sürveyansı Genelgesi 2016\23 [Available from: <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-42934/asi-ile-onlenebilir-invaziv-bakteriyel-hastaliklar-surveyansi-genelgesi-201623.html>].

47. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda aşı uygulamaları: Güncel bir gözden geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018;8(1):34-43.
48. Beyazova U. Haemophilus Influenzae tip b aşısı. Selim Badur MB, editor. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012.
49. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-17.
50. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper Switzerland2013 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/242126/WER8839_413-426.PDF?sequence=1&isAllowed=y.
51. Sara E. Oliver PM, Amy E. Blain. Haemophilus influenzae type B. 14 ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
52. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2009;374(9693):903-11.
53. Committee on Infectious Diseases AAoP. Pneumococcal Infections. In: David W. Kimberlin MTB, Mary Anne Jackson, Editor Sarah S. Long, , editor. Red Book 31 st ed2018-2021.
54. Ryan Gierke APW, Miwako Kobayashi, . Pneumococcal Disease: Public Health Foundation; 2021.
55. O'brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. The Lancet. 2009;374(9693):893-902.
56. Mondiale de la Santé O, WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper–February 2019— Vaccins

antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l'OMS–février 2019. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2019;94(08):85-103.

57. Hjuler T, Wohlfahrt J, Staum Kaltoft M, Koch A, Biggar RJ, Melbye M. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics*. 2008;122(1):e26-32.
58. Türkiye’de Sağlık Bakış 2007. Salih Mollahaliloğlu ÜH, Nazan Yardım, Hüseyin Özbay, Ali Kemal Çaylan, Necdet Ünüvar, Sabahattin Aydın, editor. Ankara.
59. Austrian R. A brief history of pneumococcal vaccines. *Drugs Aging*. 1999;15 Suppl 1:1-10.
60. Martin A, Lemon, S. M. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S164-72.
61. Monique A Foster PH, Noele P Nelson. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Hepatitis A. In: Atkinson W, Wolfe, S., Hamborsky, J., eds., editor. Centers for Disease Control and Prevention. 13th ed. ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
62. WHO. Global Hepatitis Report, 2017 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>].
63. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;44(6):1589-97.
64. Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):245-53.
65. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.

66. Penina Haber SS. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Hepatitis B. In: Atkinson W, Wolfe, S., Hamborsky, J., eds., editor. Centers for Disease Control and Prevention. 13th ed ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
67. Haber BA, Block JM, Jonas MM, Karpen SJ, London WT, McMahon BJ, et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics*. 2009;124(5):e1007-e13.
68. Abdel-Hady M, Kelly D. Chronic hepatitis B in children and adolescents: epidemiology and management. *Paediatr Drugs*. 2013;15(4):311-7.
69. Shah U, Kelly D, Chang M-H, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, et al. Management of Chronic Hepatitis B in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;48(4):399-404.
70. WHO. Hepatitis B 2022 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
71. 28 Temmuz Dünya Hepatit Günü, T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar-haberler/28-temmuz-dunya-hepatit-gunu.html>.
72. Hilleman MR. Three Decades of Hepatitis Vaccinology in Historic Perspective. A Paradigm of Successful Pursuits. In: Plotkin SA, editor. *History of Vaccine Development*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 233-46.
73. de Vries RD, Mesman AW, Geijtenbeek TBH, Duprex WP, de Swart RL. The pathogenesis of measles. *Current Opinion in Virology*. 2012;2(3):248-55.
74. Paul Gastanaduy MPH, MPH; Paul A. Rota, PhD; and Manisha Patel, MD, MS. Measles. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.
75. Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390(10111):2490-502.

76. Lacroix L, Delaporte E, Siegrist CA, Sudre P, Wyler CA, Gervaix A. [Diagnosis, treatment and prevention of measles]. Rev Med Suisse. 2008;4(152):920-4.
77. Marufu T, Siziya S, Murugasampillay S, Mason E, Manyame B, Tshimanga M. Measles complications: the importance of their management in reducing mortality attributed to measles. Cent Afr J Med. 1997;43(6):162-5.
78. Enders M, Biber M, Exler S. [Measles, mumps and rubella virus infection in pregnancy. Possible adverse effects on pregnant women, pregnancy outcome and the fetus]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50(11):1393-8.
79. Dekkers NW. Post measles blindness. Doc Ophthalmol. 1983;56(1-2):137-41.
80. WHO. Measles 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>].
81. Datta SS, O'Connor PM, Jankovic D, Muscat M, Ben Mamou MC, Singh S, et al. Progress and challenges in measles and rubella elimination in the WHO European Region. Vaccine. 2018;36(36):5408-15.
82. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu- Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kızamık Bilim Danışma Kurulu Kararları. 14.12.2012 Tarih ve B.10.1.HSK.0.13.00.00 sayılı resmi yazı.
83. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu- Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kızamık Eliminasyon Programı. 20.04.2017 Tarih ve 21001706 sayılı resmi yazı.
84. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022;399(10332):1336-46.
85. Tatiana Lanzieri PH, Joseph P. Icenogle, Manisha Patel, . Rubella: Public Health Foundation; 2021.
86. Edlich RF, Winters KL, Long WB, 3rd, Gubler KD. Rubella and congenital rubella (German measles). J Long Term Eff Med Implants. 2005;15(3):319-28.

87. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014;34(13):1246-53.
88. Rubella, 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>.
89. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol.* 2015;235(2):242-52.
90. Committee on Infectious Diseases AAO. Mumps. In: David W. Kimberlin MTB, Mary Anne Jackson, Editor Sarah S. Long, , editor. *Red Book 31 st ed* 2018-2021.
91. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet.* 2008;371(9616):932-44.
92. Mariel Marlow P, MPH; Penina Haber, MPH; Carole Hickman, PhD; and Manisha Patel, MD, MS. Mumps. Centers for Disease Control and Prevention Eapov-pd, editor: Public Health Foundation; 2021.
93. WHO. Mumps virus vaccines. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2007;82(07):51-60.
94. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):361-81.
95. Kanra G, Kara A. Varisella zoster virüs enfeksiyonları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2002;45(3):260-74.
96. Chen TM, George S, Woodruff CA, Hsu S. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection. *Dermatol Clin.* 2002;20(2):267-82.
97. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006;368(9544):1365-76.
98. Adriana Lopez MTH, MD, MPH&TM; Mona Marin, MD. *Varicella.* 14 ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2021.

99. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol.* 1996;50:59-100.
100. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol.* 2018;41(2):95-105.
101. WHO. Meningococcal Meningitis 2022 [Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/meningococcal-meningitis>.
102. Sarah Mbaeyi JD, MPH; Lucy A. McNamara. Meningococcal Disease. In: Elisha Hall APW, Jennifer Hamborsky, Valerie Morelli, Sarah Schillie, editor. *The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14 ed: Public Health Foundation; 2021.
103. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2022;97:645–72.
104. Elissa Meites JG, Elizabeth Unger, Lauri Markowitz. Human Papillomavirus. In: Elisha Hall APW, Jennifer Hamborsky, Valerie Morelli, Sarah Schillie, editor. *The Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14 ed 2021.
105. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN, Klosky JL, Minniear TD, Jackson BE, et al. Human papillomavirus-associated subsequent malignancies among long-term survivors of pediatric and young adult cancers. *PloS one.* 2013;8(8):e70349.
106. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e185-e224.
107. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):e22020-e.

108. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
109. Group CsO. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Version 3.0. <http://www-survivorshipguidelines.org/>. 2008.
110. Kovacs GT, Barany O, Schlick B, Csoka M, Gado J, Ponyi A, et al. Late immune recovery in children treated for malignant diseases. *Pathol Oncol Res.* 2008;14(4):391-7.
111. Allen UD. Immunizations for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(7 Suppl):1102-8.
112. Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:707691.
113. Report of the Committee on Infectious Diseases. In: David W. Kimberlin MTB, Mary Anne Jackson, Editor Sarah S. Long, , editor. *Red Book.* 31 ed 2018–2021. p. 66-97.
114. 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.* 2014;58(3):309-18.
115. Moulik NR, Mandal P, Chandra J, Bansal S, Jog P, Sanjay S, et al. Immunization of Children with Cancer in India Treated with Chemotherapy — Consensus Guideline from the Pediatric Hematology-Oncology Chapter and the Advisory Committee on Vaccination and Immunization Practices of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics.* 2019;56(12):1041-8.
116. Dr Rodrigues DJ, Dr Lawson, Dr Lung. Guidelines for the immunisation of children following treatment with Standard-Dose Chemotherapy 2015 [updated 2018. Available from: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp->

<content/uploads/sites/7/2018/04/immunisation-schedule-in-children-following-standard-risk-chemotherapy-v2.pdf>.

117. Ruggiero A, Battista A, Coccia P, Attinà G, Riccardi R. How to manage vaccinations in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1104-8.
118. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-67.
119. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*. 2004;101(3):635-41.
120. Zhang L, Martin AM, Ruble K. Postchemotherapy Immunization Practices for Non-HSCT Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(4):289-93.
121. Crawford NW, Heath JA, Ashley D, Downie P, Buttery JP. Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination status after treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):128-33.
122. Ünalır MO, Ünalır E, Özgü C, Şengonca H. Ulusal aşı bilgi sistemi: ontoloji tabanlı sağlık bilgi sistemi. *Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri Ve Mühendisliği Dergisi*. 2011;4(1).
123. 2018 Türkiye Nüfus ve sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019).
124. Choi DK, Strzepka JT, Hunt SR, Tannenbaum VL, Jang IE. Vaccination in pediatric cancer survivors: Vaccination rates, immune status, and knowledge regarding compliance. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(10):e28565.
125. Cheng DR, Barton R, Greenway A, Crawford NW. Rituximab and protection from vaccine preventable diseases: applying the evidence to pediatric patients. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(12):1567-74.

126. Garonzi C, Balter R, Tridello G, Pegoraro A, Pegoraro M, Pacenti M, et al. The Impact of Chemotherapy after Pediatric Malignancy on Humoral Immunity to Vaccine-Preventable Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020014.
127. Donaldson SS, Glatstein E, Vosti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer.* 1978;41(5):1949-58.
128. Kostinov MP, Akhmatova NK, Karpocheva SV, Vlasenko AE, Polishchuk VB, Kostinov AM. Vaccination Against Diphtheria and Tetanus as a Way to Activate Adaptive Immunity in Children with Solid Tumors. *Front Immunol.* 2021;12:696816.
129. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):967-72.
130. Kwon HJ, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, Kang JH. Assessment of serologic immunity to diphtheria-tetanus-pertussis after treatment of Korean pediatric hematology and oncology patients. *J Korean Med Sci.* 2012;27(1):78-83.
131. Fayeaa NY, Fouda AE, Kandil SM. Immunization status in childhood cancer survivors: A hidden risk which could be prevented. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):541-5.
132. Cheng FW, Leung TF, Chan PK, Lee V, Shing MK, Chik KW, et al. Humoral immune response after post-chemotherapy booster diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):248-53.
133. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory

- Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(49):1405-8.
134. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2009;115(24):5627-36.
 135. Brandt HM, Kepka D, Kirchhoff AC, Daniel CL, Bhatt NS. Human papillomavirus (HPV) vaccination is cancer prevention for childhood cancer survivors. *Cancer*. 2022;128(2):237-9.
 136. Sıkça Sorulan Sorular: T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu; [Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77694/sikca-sorulan-sorular.html?Sayfa=4>].
 137. Lower Your Risk of COVID-19: Centers for Disease Control and Prevention; [updated 9.01.2023. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/survivors/life-after-cancer/lower-risk-of-covid-19.htm>].
 138. COVID-19 Vaccine Interim COVID-19 Immunization Schedule for Persons 6 Months of Age and Older: Centers for Disease Control and Prevention; [updated 12.08.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/COVID-19-immunization-schedule-ages-6months-older.pdf>].
 139. Moon JU, Han AL, Lee ES, Kim SK, Han SB, Lee JW, et al. Seroprevalence of Hepatitis A Virus in Pediatric Patients with Hematologic Malignancies after Chemotherapy and Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Chemother*. 2019;51(2):183-7.
 140. Toret E, Yel SE, Suman M, Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Dinleyici M, et al. Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1132-5.
 141. Altınkaynak S, Selimoğlu MA, Ertekin V, Kılıçaslan B. Epidemiological factors affecting hepatitis a seroprevalence in childhood in a developing country. *Eurasian J Med*. 2008;40(1):25-8.

142. Karadeniz A, Alaşehir EA, Yeşilbağ Z, Balıkcı A, Yaman G. The seroprevalence of hepatitis A in Istanbul, Turkey. *Marmara Medical Journal*. 2017;30(1):14-7.
143. Yıldız E, Narsat MA. Ten Year Hepatitis A, B, And C Seroprevalence Trend in Children: Results From A Single Center. *Medical Records*.4(3):493-7.
144. Ince OT, Yalçın SS, Yurdakök K, Özmert EN. Hepatitis A seroprevalence among infants aged 12 months in Ankara. *Turk J Pediatr*. 2011;53(1):114-6.
145. Mikhailov MI, Lopatukhina MA, Asadi Mobarhan FA, Ilchenko LY, Kozhanova TV, Isaeva OV, et al. Universal Single-Dose Vaccination against Hepatitis A in Children in a Region of High Endemicity. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4).
146. Köksal Y, Yalçın B, Aydın GB, Sari N, Yazıcı N, Varan A, et al. Immunogenicity of hepatitis a vaccine in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(8):619-24.
147. Keskin Yildirim Z, Buyukavci M. Assessment of Humoral Immunity to Hepatitis B, Measles, Rubella, and Mumps in Children After Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(2):e99-e102.
148. Yu J, Chou AJ, Lennox A, Kleiman P, Wexler LH, Meyers PA, et al. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):656-60.
149. Suwanpakdee D, Taweessith W, Traivaree C, Rujkijyanont P. HBV Seroprotection and Anamnestic Response to Booster Vaccination in Pediatric Cancer Survivors. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794x211033452.
150. Faye NY, Kandil SM, Boujettif K, Fouda AE. Assessment of hepatitis B virus antibody titers in childhood cancer survivors. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1269-73.
151. Zhang L, Thornton CP, Ruble K, Cooper SL. Post-Chemotherapy Titer Status and Need for Revaccination After Treatment for Childhood Cancer. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020;59(6):606-13.

152. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Urganci N, Usta M. Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(6):573-6.
153. Shin HJ, Lee ES, Han SB, Lee JW, Chung NG, Cho B, et al. Serological Changes against Hepatitis B Surface Antigen in Children and Adolescents Receiving Chemotherapy for Acute Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019052.
154. Polychronopoulou-Androulakaki S, Panagiotou JP, Kostaridou S, Kyrtatzopoulou A, Haidas S. Immune response of immunocompromised children with malignancies to a recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996;13(5):425-31.
155. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population. *Vaccine*. 2002;20(9-10):1425-8.
156. Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, Sauerbrei A, Hengel H, Wichmann O, et al. Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):356.
157. Bochennek K, Allwinn R, Langer R, Becker M, Keppler OT, Klingebiel T, et al. Differential loss of humoral immunity against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in children treated for cancer. *Vaccine*. 2014;32(27):3357-61.
158. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016;173:202-6.e2.
159. Cakir FB, Timur C, Yoruk A, Cakir E, Ayhan AC. Seroconversion status after single dose and double doses of varicella vaccination in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(2):191-4.
160. Austgulen R. Immunization of children with malignant diseases with the Oka-strain varicella vaccine. *Postgrad Med J*. 1985;61 Suppl 4:93-5.

161. Fouda AE, Kandil SM, Boujettif F, Salama YS, Fayeaa NY. Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination. *Hematology*. 2018;23(9):590-5.
162. Aytac S, Yalcin SS, Cetin M, Yetgin S, Gumruk F, Tuncer M, et al. Measles, mumps, and rubella antibody status and response to immunization in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(5):333-43.
163. Abdelaziz TA, Atfy M, Risha AI, Gohary MM, Baz EG. Assessment of Humoral Immunity to Measles Virus in Cancer Survivor Children after Chemotherapy: A Case-Control Study. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2022;41(5):711-21.
164. Ercan TE, Soycan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(5):273-7.