

# Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası İmmünizasyon

İmdat Dilek\*, Celalettin Üstün\*\*, Günhan Gürman\*\*

**Özet:** Hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar transplantasyonun erken döneminden itibaren şiddetli immünokompromizedirler. Sık ve fırsatçı enfeksiyonlar için risk aylarca devam etmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda reimmünizasyonun rolü iyi belirlenmiş değildir. Tetanoz ve difteri toksoidleri gibi protein antigenler polisakkarid antigenlerden daha immünojeniktir. Bununla birlikte, yeni polisakkarid-protein konjuge aşılarda da daha immünojeniktir. İnaktif polio virus aşısı başarılı olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı hastaların çoğu transplantasyondan sonra 12. aydan itibaren verilen aşılara yeterli antikor cevabı oluşturabilmektedirler. Bununla birlikte, graft versus host reaksiyonu aşıya cevabı azaltabilmektedir. Literatür, allogeneik kemik iliği transplant hastalarında standart aşılarda kullanılmasını desteklemekle birlikte, periferik kök hücre transplant hastalarında aşılama ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. İmmün yeniden yapılanma verileri temel alındığında, post-transplant ikinci yıldan itibaren sağlıklı alıcıların çoğu normal cevap verme yeteneğine kavuşmaktadırlar. Bununla birlikte, hematopoietik kök hücre transplant hastalarında immünizasyonun optimal zaman ve metodu için daha çok veriye gereksinim vardır. Bu makalede, hematopoietik kök hücre transplant hastalarında rutin aşılarda kullanılması ile elde edilen literatür sonuçları özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, İmmünizasyon

Son yıllarda hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) giderek artan sıklıkta malign ve malign olmayan bir çok hastalık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. HKHT alıcıları myeloablative tedavi sonucu bir kaç hafta pansitopenik kalmakta; ve alta yatan hastalık, kemo-radyoterapi, graft rejeksiyonunu önlemek ve graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için immünosupresif tedavinin aylarca sürmesi gibi nedenlerle uzun dönem immünsüprese kalmaktadırlar. Bu özellikler nedeniyle allogeneik ve otolog kök hücre transplant hastaları yüksek enfeksiyon riskine sahip olmaktadır (1-7). Son yıllarda enfeksiyon hastalıkları ve immünoloji arasındaki ilişkinin, lenfosit subtip fonksiyonlarının ve sitokin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, enfeksiyon ajanlarına karşı spesifik immün cevabın açıklanmasına da yardımcı olmuştur. İmmün yeniden yapılanma ve antijen (Ag) cevabı otolog ve allogeneik transplant hastalarında benzer olabilmektedir (1,8,9).

Kök hücre transplant hastalarında aktif Ag cevabı graft tipi (allo, oto, T hücre azaltılmış greft), verici immün durumu (yaş, immünizasyon geçmişi) ve aşılama zamanı alıcının durumu (GVHH varlığı, immünsupresif tedavi alıyor olması) gibi faktörlere bağlı olmaktadır (6,10-13).

\* Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

\*\* Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji BD

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. İmdat DİLEK

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD (Hematoloji), Van

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) öncesi donörün rapel aşısı ile aşılama alıcılarda spesifik antikor (Ab) seviyelerini yükseltmekte veya spesifik Ab geliştirme oranlarını artırmaktadır. Allogeneik KİT (AKİT) alıcılarda donör immünitesinin transferi gösterilmiştir (14). Sağlıklı veya GVHH gelişen KİT alıcıları post-transplant bir yıla kadar spesifik antikor geliştirememektedirler. KİT alıcılarını enfeksiyonlara karşı korumak ve spesifik antikor titrelerini artırmak için uygun aşılama ile immünize edilmeleri önerilmektedir (14,15).

İnaktif aşılarda KİT sonrası her dönemde uygulanabilirken, canlı aşılarda ancak KİT sonrası 2. yılda GVHH gelişmeyen ve sağlıklı olan alıcılarda kullanılabileceği bildirilmektedir (10,16). Pediatrik popülasyonda KİT alıcıları transplantasyon sonrası canlı aşılarda hariç çocukluk dönemi aşılması ile reimmünize edilirler.

Erişkinlerde ise kök hücre transplantasyonu sonrası reimmünizasyon ile ilgili görüşler netleşmemiştir. Bunda rol oynayan nedenlerden ilki, tetanoz, difteri (TD) ve boğmaca; kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR); ve polioya karşı yapılan önceki immünizasyona bağlı post-transplant Ab titrelerinin devamlılığını inceleyen büyük çalışmaların olmamasıdır. İkinci olarak, KİT hastalarında T-hücre azaltılmasını takiben immün yeniden yapılanma tam olarak iyi belirlenmemiştir. Üçüncü olarak, GVHH ve tedavisi her ikisinde açık olarak immün yeniden yapılanmayı engellemektedirler. Dördüncü olarak, KİT hastalarına elde edilen aşılarda

verilmesinin potansiyel risk ve faydaları klinik çalışmalarla tam olarak ortaya konmamıştır. Mevcut veriler tetanoz ve poliovirusu gibi ajanlara karşı koruyucu immünitinin kaybını ve immüniteyi sağlamak için reimmünizasyonun gerekli olduğunu desteklemektedir. En sık kullanılan inaktif polio virus (İPV) ve Tetanoz toksoid aşılardır. TD toksoidleri, İPV ve influenza aşılıarı tavsiye edilmektedir. Diğerleri ve canlı aşılıar ise bireysel temelde önerilmektedir (1,17-19). Toksoid ve inaktif aşılıarın emniyeti bu populasyonda iyi belirlenmiş olmakla birlikte canlı aşılıarla (polio, kızamık ve varisella) morbidite beklenmektedir (20).

Erişkin KİT hastaları, post-transplant ilk 1-2 yıl peryodik olarak titre edildiği zaman yarısında MMR ve TD'ye karşı seropozitifliğin kaybolduğu bildirilmektedir (3,20). Ljungman ve arkadaşları İPV ile uzun dönem immüniteyi inceledikleri bir çalışmalarında 55 hastada transplantasyonu sonrası 12. ayda hastaların yaklaşık yarısında antikor titrelerinin en az dört kat azaldığını göstermişlerdir (21). Ayrıca küçük çalışmalar KİT sonrası standart aşılama ile reimmünizasyon gerektiğini desteklemektedir (1,14)

Donör immünitelerinin transferi seropozitif donörden verilen ilik sonrası seronegatif alıcı immünitelerinin değişmesiyle gösterilmiştir (13). Fakat bu uzun devam etmez ve hastaların reimmünize edilmesi gerekli görülmektedir (1,14). Wimperis ve arkadaşları T-hücre azaltılmış greftle yapılan AKİT'den bir hafta önce hepatit B aşısı ve tetanoz toksoidi ile dokuz donör ve alıcıyı aşılıyarak donör immünitelerinin nakledilebileceğini göstermişlerdir (10). Bu olgularda antikor cevabının 3 ay kadar sürdüğü, sadece donörün immünite edildiği 16 olguda da antikor cevabı transfer edilmiş, ancak bu kısa süreli olmuş ve antikor titreleri 8 haftada bazal düzeye inmiştir. Bu çalışma yeniden hatırlanan antijenler ile koruyucu immünglobulin (İg) G antikor üretimini stümüle etmenin diğer bir yolunun hem donör, hem de alıcıyı KİT öncesi aşılama ile olabileceğini göstermiştir. Bu alıcıyı post-transplant daha çok reimmünize etmekte ve immün hafızayı genişletmektedir.

#### **RUTİN AŞILARA KÖK HÜCRE TRANSPLANT HASTALARININ CEVABI Tetanoz ve Difteri Aşısı**

TD toksoidleri 6 haftalık yeni doğanda bile immünogenik olan protein antijenlerdir. Post-transplant 12-24. aylarda hastaların çoğu bu aşılıara cevap verir. Onikinci ayda yapılan bir doz TD aşısına cevap alınabilmekte ve ilave 2-3 doz yüksek titre yüzdesini artırmaktadır. Ayrıca alıcı ve donörün transplantasyondan 7 gün önce

aşılanması transplant sonrası elde edilen cevabı artırmaktadır (17). Kırksekiz AKİT alıcısının bulunduğu geniş bir çalışmada tetanoz toksoid titreleri 1-2 yıl boyunca ölçülmüş (22). Bu çalışmada bütün seronegatif hastalarda (kronik GVHH olanlar dahil) 3 doz aşı verildiğinde Ab cevabı alınmış ve kronik GVHH gelişen olgularda KİT sonrası birinci yılda tetanoz toksoid immünizasyonuna cevabın azalmadığı bildirilmiştir. İmmünizasyona cevap, 1 doz verilenlerle kıyaslandığında 3 doz aşı alanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, uzun dönem yaşayan KİT alıcılarına tetanoz toksoidi ile reimmünizasyon önerilmekte ve yeterli immün cevap için 3 doz tavsiye edilmektedir. TD aşılıarı post-transplant 12 ve 24. aylarda, ve eğer alıcı 7 yaşından küçükse boğmaca aşısı ilavesi önerilmektedir (10).

#### **Polisakkarid (Pnomokok, Hemofilus İnfluenza Tip b, Meningokok) aşılıar**

Post-transplant geç dönemde Hemofilus influenza tip b (Hib) ve S.pneumoniae bakterilerine bağlı invaziv infeksiyon riski yüksektir. Antibiyotik profilaksisi bu infeksiyonları önlemek için kullanılmaktadır; fakat ilaç rezistansı, toksisite ve maliyet bu yaklaşımı sınırlayan nedenleri oluşturmaktadır. Alternatif bir yaklaşım immün yeniden toparlanmayı hızlandırmak için aşı kullanılmasıdır. Bu bakteriyel patojenlerin kapsüler polisakkaridlerine karşı oluşan direkt antikorlar infeksiyona karşı koruyucudur. Bununla birlikte post-transplant bir kaç yıl saf polisakkarid aşılıarına antikor cevabı yetersiz kalmaktadır. Geliştirilen Hib-konjuge aşılıar infantları etkili şekilde invaziv Hib infeksiyonlarından korumaktadır. Guinan ve arkadaşları 35 otolog ve allogeneik KİT hastasında yaptıkları çalışmada, KİT sonrası 12 ve 24. aylarda 2 doz Hib-konjuge aşı verilmesi ile koruyucu antikor düzeylerinin olguların %80'inde geliştiğini göstermişlerdir (2). Hib-konjuge aşılıarın transplantasyonu sonrası 12 ve 24. aylarda yapılması önerilmektedir.

Pnomokok aşılıarı ile ilgili çalışmalar sadece AKİT hastaları ile sınırlı kalmıştır. Ancak son zamanlarda polisakkarid aşılıarı ile donör immünizasyonu, multipl doz polisakkarid ve polisakkarid konjuge aşılıarın etkinliği çalışılmaya başlanmıştır (10). Eldeki saf polkisakkarid multivalent pnömokok aşısına maksimum antikor cevabı için immün sistem fonksiyonlarının tam olarak olgun hale gelmesi gerekir. Winston ve arkadaşları transplant sonrası 7 ayın içinde veya 12. aydan sonra

aşılacakları 39 hastanın hepsinde antikor cevabını yetersiz bulmuşlardır (23). KİT hastalarının profilaktik antibiyotik almaları nedeniyle anti-pnömonokok aşılarda gerçek klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde güçlük bulunmaktadır (1,2). Giebink ve arkadaşları yedisinin son zamanlarda aşılanmış donörü olan 10 hastaya KİT sonrası 14-valent pnömonokok polisakkarid aşısı vererek antikor cevabını araştırmışlardır (24). Alıcılar KİT sonrası 18-24. aylarda aşılandığı zaman 3 serotip antikor titrelerinin uygun düzeylere yükseldiği görülmüş, diğer 11 serotip için antikor cevabı ölçülememiştir. Bu araştırmacılar donörleri önceden aşılanmış veya aşılanmamış alıcılarda antikor titreleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Molrine ve arkadaşları 22 AKİT alıcısı ve donörlerini transplant öncesi Hib-konjuge ve tetanoz toksoid aşısı ile 3,6,12 ve 24. aylarda; ve 23-valent pnömonokok aşısı ile 12 ve 24. aylarda aşılanmışlardır (18). Bu çalışmada immünize donörü olmayan 23 hasta ise transplantasyonu takiben aynı şekilde aşılanmıştır. Donörleri immünize alıcıların 3, 12 ve 24. aylarda total anti Hib antikorları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İmmün donörü olanlarda yüksek anti-tetanoz Ab gözlenirken, pnömonokok aşısı ile immünize donörü olan alıcılarda transplantasyonu takiben Ab titrelerinde etkili yükselme olmamıştır. Bu çalışmada Hib-konjuge aşısı ile donör immünizasyonunun KİT sonrası 3. aya kadar erken dönemde Hib infeksiyonundan korunmada etkili bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir.

Bu iki pnömonokok polisakkarid aşısı çalışmasında da GVHH yokluğunda bile post-transplant ilk 2 yıl içinde suboptimal bir Ab cevabı görülmüştür. Yedinci aydan sonra verilen aşılara Ab cevabının daha iyi olduğu ve 7 ay ile 2 yıl arasında Ab cevabı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ileri sürülmektedir.

GVHH gelişen olgularda pnömonokok aşısına Ab cevabı geliştirme hakkında yeterli veri yoktur. Kortikosteroidler ve GVHH varlığında uzamış İg G2 eksikliği pnömonokokal aşılarla Ab cevabının optimal düzeyde olmasını engellemektedirler. Yine de kronik GVHH gelişen olgular yüksek riske sahip olduklarından aşılama adaydırlar. Hem OKİT hem de AKİT hastalarının KİT sonrası 12 ve 24. aylarda Hib-konjuge, pnömo-23 valent ve 4 valent meningokok aşısı ile reimmünizasyon önerilmektedir (1,2).

#### **Polio Aşısı**

KİT hastaları, çocukluk döneminde aşılandıkları TD ve polioya karşı immunitelerini kaybederler. Volti ve arkadaşları 23 AKİT

yapılmış talassemik hastayı içeren çalışmalarında 3 doz DT ve İPV ile reimmünizasyondan sonra koruyucu Ab seviyelerine sahip olanların yüzdelerinin %86-100'e yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir (7). Bu çalışmada KİT hastalarında reimmünizasyonun gerekli olduğu ve yeterli koruyuculuğun elde edilmesi için en az 3 doz TD ve İPV aşısının verilmesi gerektiği önerilmiştir. Canlı oral polio aşısı transplant hastaları ve onların yakın temasta oldukları aile bireylerine verilmemelidir. Oral polio virus (OPV) aşısı verilmesi ile paralizisi gelişme süresi immün yetmezlikli hastalarda 12 gün ile 8 ay arasında değişebilmektedir (25).

Ljungman ve arkadaşları 55 AKİT hastasında İPV aşısına cevabı ve polio immünesini incelemişlerdir (21). Bu çalışmaya göre uzun dönem takipte AKİT sonrası alıcıların anlamlı bir bölümü poliovirusu için seronegatif hale gelmekte ve reimmünizasyon programı gerekli olmakta ve hastaların çoğunda yeterli koruyucu immüniteyi elde etmek için 3 dozluk şemalar gerekli olmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sağlıklı KİT alıcılarının post-transplant 12, 13 ve 14. aylarda 3 doz İPV aşısı ile aşılanmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Kronik GVHH gelişenler de ise 12, 24 ve 36. aylarda 3 doz İPV aşısı önerilmiştir. Engelhard ve arkadaşları KİT sonrası 6 ile 96. aylar arasında 4 ile 6 hafta aralıklarla 2 doz İPV verdikleri 42 hastayla ilgili sonuçları bildirmişlerdir (5). Bu çalışmada post-transplant koruyucu polio Ab seviyelerinin total kaybı veya azlığı gösterilmiş ve transplant sonrası 6. ayda veya daha sonra 2 doz İPV aşısı önerilmiştir.

Bu her iki çalışmada da KİT sonrası poliovirusa karşı koruyucu Ab titrelerinde progressif kayıp gösterilerek, reimmünizasyon gereği vurgulanmış ve optimal koruyuculuk için en az 3 doz İPV aşısı önerilmiştir. Reimmünizasyon için uygun zamanın GVHH varlığına bağlı olarak değişebileceği belirtilmiştir. İPV aşısı için önerilen post-transplant 12 ve 24. aylarda TD ile aynı zamanda aşılamadır (5,10,21).

#### **Kızamık, Kabakulak Ve Kızamıkçık Aşısı**

AKİT sonrası serolojik değerlendirme yapıldığı zaman, transplant öncesi MMR için spesifik antikora sahip olan hastaların transplant sonrası ilk yıl içinde sıklıkla antikorlarını kayb ettikleri görülmektedir (26). Allogeneik transplant hastalarının çoğu donörün serolojik durumuna bakılmaksızın post-transplant 5 yıl içinde MMR için seronegatif hale gelmektedir. AKİT yapılan 124 hastanın bulunduğu bir çalışmada 5 yıl sonunda MMR için seronegatif olma sırasıyla %60, %73 ve %52 bulunmuş (3). Canlı virus

aşılarından KİT hastalarının genellikle kaçınması gereklidir. Bununla beraber MMR aşılarının GVHH olmayan AKİT hastalarında emniyetli olduğu gösterilmiştir (10,16). King ve arkadaşları KİT'den iki yıl sonra GVHH olmayan 22 çocuk alıcıda MMR ile yaptıkları çalışmada aşılama öncesi her 3 aşının hepsine karşı seropozitiflik yokken aşılama sonrası %68 seropozitif bulunmuş (16). Bu çalışmada aşı öncesi MMR için sırasıyla %23, %31 ve %14 pozitiflik varken aşı sonrası bu oranlar sırasıyla %77, %87 ve %91 pozitif bulunmuş. Sonuç olarak pediatrik hastalarda post-transplant 2. yılda veya daha geç dönemde GVHH gelişmeyen KİT alıcılarında MMR aşılarının emniyetli olduğu ve çoğunda seropozitiflik oranını anlamlı yükselttiği bildirilmiştir.

Pauksen ve arkadaşları otolog KİT yapılmış hastalarda transplant sonrası 1, 2 ve 3. yılda yaptıkları çalışmada MMR için erişkin hastaların çoğunun seropozitif olduğunu bulurken, immünize çocuk hastaların KİT sonrası immünitelerini kaybettiklerini göstermişlerdir (27). Ljungman ve arkadaşları AKİT yapılan, en az 2 yıl immünoşüpresif tedavi almayan ve GVHH gelişmeyen sağlıklı 20 hastayı MMR ile aşıladıkları çalışmalarında erken veya geç yan etki gözlemediklerini bildirmişlerdir (10). Bu çalışma canlı virus aşılarının KİT sonrası 2. yılda sağlıklı hastalarda emniyetli olduğu görüşünü desteklemektedir. Önerilen sağlıklı ve immünoşüpresif tedavi almayanlarda 24. ayda tek dozdur (27).

#### **İnfluenza Aşısı**

Diğer immünoşüpresif hastalarda olduğu gibi influenza aşısına cevap KİT hastalarında iyi değildir. Bununla beraber donör veya hem donör, hemde alıcının immünizasyonu yoluyla cevabın artıp artmadığı denemeleri yapılmamıştır. Önerilen enazından ilk birkaç yıl için sonbaharda yapılan yıllık aşılamadır (1,10).

#### **Hepatit B aşısı**

Hepatit B virus (HBV)'una karşı aktif immünizasyon erken post-transplant dönemde etkili bulunmazken, HBV'una karşı immünitenin adoptif transferi son zamanlarda gösterilmiştir (3,4). KİT hastalarına hepatit B aşısı verilmesiyle ilgili az çalışma bulunmaktadır. Nagler ve arkadaşları 48 OKİT hastasını HBV karşı immünize etmişlerdir (9). Bu çalışma sonucuna göre aktif HBV immünizasyonunun OKİT hastalarında yapılabilir olduğu ve konvansiyonel koruyucu titreler üzerinde Ab düzeyleri sağlanabileceği görüşü ileri sürülmüştür. HBV aşısı bu infeksiyonunun sık olduğu ülkelerde

hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar için önerilmektedir (14).

#### **Diğer Aşılar**

Ölü ve rekombinant DNA aşıları emniyetle verilebilirken, BCG veya sarı humma gibi canlı aşılar hakkında sınırlı bilgi vardır. Pseudomonas aeruginoza, varisella zoster ve cytomegalovirus KİT sonrası en sık karşılaşılan etkenler olup morbid infeksiyonlardır ve bunlara karşı immünizasyon çalışmalarının devam ettiği bildirilmektedir (1,14).

Allogeneik KİT sonrası reimmünizasyonla ilgili literatür bilgileri doğrultusunda yapılan öneriler: 1. GVHH durumuna bakılmaksızın aşılama (canlı aşılar hariç). 2. KİT sonrası 7 ve 24. ayda pnömokok aşısı. 3. Yedinci ayda başlanarak 6 ay arayla 3 doz Hib-konjuge aşısı. 4. TD ile reimmünizasyonun 12. aydan sonra yapılması. 5. Hepatit B ve İPV aşılarının 12. ayda başlanıp 1 ay arayla 3 doz verilmesi ve GVHH varlığında bunun 12, 24 ve 36. aylarda yapılması. 6. Her yıl influenza aşısı. 7. İkinci yıldan önce canlı aşı yapılmaması. 8. İkinci yıldan sonra sağlıklı GVHH gelişmeyen hastalara MMR aşılarının yapılabileceği. 9. Oral polio aşısının KİT hastalarına ve yakınlarına verilmemesi şeklindedir (1).

Sonuç olarak, OKİT ve AKİT hastalarına aşı kullanımını literatür desteklemektedir. Ancak immünizasyon zamanı ve optimal yöntem için çok geniş veriler gerekli görülmektedir. Canlı virus aşılarının kuvvetli ve sürekli cevaplılık temin ettiği bilinmekte, ancak immünoşüpresif hastalarda kullanılmaları bu gün için tavsiye edilmemektedir. Sağlıklı alıcıların çoğu transplant sonrası ikinci yılda aşılarla normal cevap verme kabiliyetine kavuşabilmektedir. Donör immünizasyonunun transplant hastalarını infeksiyonlara karşı korumada etkili bir yöntem olabileceği bildirilmektedir. Ancak immünizasyonun uzun dönem etkileri ve giderek artan oranlarda yapılan periferik kök hücre tansplantasyonu sonrası immünizasyon ile ilgili geniş çalışmalar gerekli görülmektedir.

#### **Immunization After Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

*Abstract: Hematopoietic stem cells transplant patients are severely immunocompromised during the immediate post-transplant period. The risk for common and opportunistic infections may persist for many months. However, the role of reimmunization for these patients remains unsettled. Protein antigens such as tetanus and diphtheria toxoids are more immunogenic than polysaccharide antigens. The new polysaccharide-protein conjugate vaccines also appear more immunogenic. Inactivated poliovirus vaccine has been used successfully. Most healthy patients produce adequate antibody titers to*

*vaccinations that are given 12 months after transplantation. Therefore, the presence of chronic graft versus host disease can diminish the response for vaccination. The literature supports the use of standard vaccines in allogeneic bone marrow transplant patients. However, relatively few data are available about reimmunization after peripheral stem cells transplant patients. Based on immune recovery data, most healthy recipients should be capable of responding normally by 2 years after transplantation. Therefore, more data on the optimal methods and timing of immunization are needed. This review article summarizes the main results obtained with the clinical use of currently available vaccines on hematopoietic stem cells transplant patients.*

**Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Immunization**

#### Kaynaklar

1. Somani J, Larson RA: Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 98:389-98, 1995.
2. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, et al: Polysaccharide conjugate vaccine responses in BMT patients. *Transplant* 57:677-84, 1994.
3. Ljungman P, Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, et al: Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84:657-63, 1994.
4. Lum LG: The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 69:369-80, 1987.
5. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E, Hardan I, Strauss N, et al: Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 8:295-300, 1991.
6. Kook H, Goldman F, Padley D, Giller R, et al: Reconstruction of the immune system after unrelated or partially matched T-cell-depleted bone marrow transplantation in children: Immunophenotypic analysis and factors affecting the speed of recovery. *Blood* 88:1089-97, 1996.
7. Volti SL, Mauro L, Gregorio FD, Romeo MA, et al: Immune status and immune response to diphtheria - tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. *Bone Marrow Transplant* 14:225-27, 1994.
8. Reiner SL, and Seder RA: T helper cell differentiation in immune response. *Cur Opin Immunol* 7:360-66, 1995.
9. Nagler A, Ilan Y, Adler R, Or R, et al: Successful immunization of autologous bone marrow transplant recipients against hepatitis B virus by active vaccination. *Bone Marrow Transplant* 15:475-8, 1995.
10. Ambrosino DM, Molrine DC: Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin N Am* 7:1027-50, 1993.
11. Foot BM, Potter MN, Donaldson C, Cornish JM, et al: Immune reconstitution after BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 11:7-13, 1993.
12. Ilan Y, Nagler A, Shouval D, Ackerstein A, et al: Development of antibodies to hepatitis B virus surface antigen in bone marrow transplant recipient following treatment with peripheral blood lymphocytes from immunized donors. *Clin Exp Immunol* 97:299-302, 1994.
13. Shouval D, Adler R, Ilan Y: Adoptive transfer of immunity to Hepatitis B virus in mice by bone marrow transplantation from immune donors. *Hepatology* 17:955-59, 1993.
14. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, et al: Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 15:455-60, 1995.
15. Lum LG, Munn NA, Schanfield MS, Storb R: The detection of specific antibody formation to recall antigens after human bone marrow transplantation. *Blood* 67:582-7, 1986.
16. King SM, Saunders EF, Petric M and Gold R: Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 17:633-36, 1996.
17. Fielding AK: Prophylaxis against late infection following splenectomy and bone marrow transplant. (Review) *Blood Reviews* 8:179-91, 1994.
18. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK, et al: Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 87:3012-18, 1996.
19. Atkinson K, Storb R, Prentice RL, et al: Analysis of late infections in 89 long term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 53:267-76, 1990.
20. Ridgway D and Wolff LJ: Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leukemia and Lymphoma* 9:177-92, 1993.
21. Ljungman P, Duraj V, and Magnius L: Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 7:89-93, 1991.
22. Ljungman P, Hammarsten M, Duraj V, Hammarström L, et al: Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 162:496-500, 1990.
23. Winston DJ, Schiffman G, Mann DC, et al: Pneumococcal infections after human bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 91:835-41, 1979.
24. Giebk GS, Foker JE, Warkentin PI, et al: Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after

- veccination with pneumococcal vaccine. J Infect Dis 154:590, 1986.
25. Nkowane BM, Wassilak SGF, Orenstein WA, Bart KJ, et al: Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis. JAMA 257:1335-40, 1987.
26. Ljungman P, Fridell E, Lnnqvist B, Bolme P, et al: Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubell vaccine. J Infect Dis 159:610-15, 1989.
27. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, Sjlin J, et al: Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant9:427-32,1992.