

# D.E.Ü.T.F. PEDIATRİK HEMATOLOJİ ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN HEMATOLOJİK MALİGNENSİLİ ÇOCUKLARDA HEPATİT B AŞILAMASI SONUÇLARI\*

Canan UÇAR\*, Hale ÖREN\*\*, Kamer UYSAL\*\*, Hüseyin GÜLEN\*, Murat DUMAN\*, Gülersu İRKEN \*\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı\*  
Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*

## ÖZET

*Kasım 1994- Şubat 1999 tarihleri arasında kliniğimizde hematolojik malignensi tanısı alarak takip ve tedavi edilen, yaşları 17 ay- 17 yıl arasında olan (ortalama 8.5 yıl), 46 hastanın tanı anında hepatit B virüs (HBV) serolojisine bakıldı. Hastalarda HBsAg pozitifliği %2.1, enfeksiyon sonrası anti-HBs pozitifliği %15.2 bulundu. Aşılama sonucu anti-HBs pozitifliği hastaların sadece %4.4'ünde mevcuttu. Daha önce hepatit B aşısı yapılmamış, hepatit B enfeksiyonu geçirmemiş ve anti-HBs'si negatif olan 36 hasta kemoterapi sırasında 40 µg hepatit B aşısı ile 0,1,2 ve 6. ayda intramusküler olarak aşılandı. Son aşidan iki ay sonra antikor yanıtı yetersiz olan hastalara birer ay arayla tekrar üç doz aşılama yapıldı ve antikor yanıtları yeniden değerlendirildi. Bu hastaların aşılanması sonucu ≤4 aşı ile 7 hastada (%20) ≥10 mIU/ml anti-HBs pozitifliği, ≥7 aşı ile 22 hastada (%61) ≥10 mIU/ml anti-HBs pozitifliği sağlandı. Ancak 13 hastada (%36) >150 mIU/ml antikor yanıtı alınabildi, antikor yanıtı elde edilemeyen iki hastada (%5.6) ise izlemlerde kronik hepatit B tablosu gelişti. İdame tedavisi sırasında aşılanan ve aşılama sırasında 10 yaşın altında olan hastalarda daha yüksek oranda anti-HBs pozitifliği elde edildi.*

*Anahtar sözcükler: Hematolojik malignensi, hepatit B aşılaması*

## SUMMARY

*From November 1994 to February 1999, 46 pediatric cases with hematologic malignancy, who were diagnosed and treated in our center and aged 17 months to 17 years (mean 8.5 years), were investigated for HBV serology. On the time of diagnosis, HBsAg positivity was present in 2.1% of the patients and anti-HBs positivity was present in 15.2% of the patients. The seroprevalance rate was 17.3%. Only 4.4% of the patients had antiHBs positivity due to previous hepatitis B vaccination. Thirty six patients, who had negative HBV serology at the time of diagnosis, received 40 µg of hepatitis B vaccine intramuscularly at 0,1<sup>st</sup>,2<sup>nd</sup>, and 6<sup>th</sup> months of intensive chemotherapy period. If sufficient antibody response could not be obtained after this vaccination schedule, additional hepatitis B vaccines were administered once in a month, and antibody response of those patients was investigated again. After administration of ≤4 vaccinations, 7 patients (20%) produced ≥10 mIU/ml anti-HBs titers and after ≥7 vaccinations, 22 patients (61%) produced ≥10 mIU/ml anti-HBs titers and among them, 13 patients (36%) had >150 mIU/ml anti-HBs titers. Despite vaccination, chronic hepatitis B developed in 2 patients, who could not develop sufficient antibody response (5.6%). We obtained higher rates of anti-HBs positivity in patients who were vaccinated during maintenance therapy and who were < 10 years old at the time of vaccination.*

*Key words: Hematologic malignancy, hepatitis B, vaccination*

Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu ülkemiz için önemli bir halk sağlığı problemidir. Orta derecede endemik bir bölge olan ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda genel toplumda HBsAg pozitifliği %3-11, HBV enfeksiyon seroprevalansı %3-13 oranında saptanmıştır (1-4). Malignensi tanısı ile izlenen hastalarda ise tanı anında HBs Ag pozitifliği %2-8, anti-HBs pozitifliği %5-18 olarak bildirilmekte, kemoterapi alan hastalarda HBs Ag pozitifliği %37.7, seropozitivite %87'ye dek yükselebilmektedir (5-11).

Özellikle hematolojik malignensili çocuklarda HBV enfeksiyonu önemli bir sorun oluşturmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (12-15). Bu çocuklar, hastalığa ve kemoterapiye bağlı immün sistem baskılanması, çok sayıda kan ürünü transfüzyonu ve çeşitli girişimler nedeniyle HBV enfeksiyonu için yüksek risk altındadır. Tanı anında HBV seronegatifliği olan hastalarda aşılamadan sonra yetersiz antikor cevabı gelişmekte ve akut HBV enfeksiyonu görülebilmektedir. Bu vakalarda, eklenen akut hepatit tablosu

\* Türk Pediatri Kurumu XXXV.Ulusal Pediatri Kongresi, 19-23 Mayıs 1999 Ankara'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

kemoterapinin gecikmesiyle prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (16). HBV taşıyıcılığı durumunda kemoterapi verilebilmekte ancak reaktivasyonda mortalite yükselmekte ve taşıyıcılığın devamı halinde, geç dönemde primer karaciğer kanserine yakalanma riski artmaktadır (17,18). Ayrıca hematolojik malignensi tanısından önce HBV enfeksiyonu geçirmiş olan hastalarda da kemoterapi ile reaktivasyon gelişebilmektedir (19,20).

Bu çalışmada D.E.Ü.T.F. Çocuk Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignensi tanısı alan hastaların tanı anındaki HBV serolojisi ve seronegatif olanların aşı cevaplarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### HASTALAR VE YÖNTEM

Kasım 1994- Şubat 1999 tarihleri arasında kliniğimizde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Myeloid Lösemi (AML) ve Myelodisplastik Sendrom (MDS) tanısı ile izlenen, tanı anında HBV serolojisine bakılan hastaların seroloji sonuçları ve seronegatif olanların aşıya cevapları incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve kaç kez hepatit B aşısı uygulandığı kaydedildi.

ALL tanısı alan hastalara ALL-BFM 90 veya 95, AML tanısı alanlara AML-BFM 93 ve MDS tanısı alan bir hastaya AML-BFM 93, diğerine düşük doz ARA-C tedavi protokolü uygulandı.

Tüm hastalara tanı anında HBV serolojisi ve karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. HBV serolojisinin rutin değerlendirilmesinde; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc'e ELISA (Enzyme - Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile (Hepanostika anti-HBs Microelisa System, Organon Technica, Boxtel, NL) bakıldı. Hematolojik malignensi tanısından önce Hepatit B aşısı yapılan hastalarda Anti-HBs titresi <10 mIU/ml yetersiz, 10-150 mIU/ml düşük, >150 mIU/ml ise yeterli ve koruyucu antikor titresi olarak kabul edildi (21). Anti-HBc ve Anti-HBs pozitif olan hastalarda bağışıklığın geçirilmiş HBV enfeksiyonuna

bağlı olduğu, sadece HBs Ag pozitif olan hastalarda HBV taşıyıcılığı olduğu, HBs Ag > 6 ay pozitif olan hastalarda kronik HBV enfeksiyonu olduğu düşünüldü. Kronik HBV enfeksiyonu saptanan hastalarda kronik hepatit tanısı için karaciğer biyopsisi yapıldı.

Ticari piyasada bulunan hepatit B aşıları içinde amaçlı bir seçim yapılmadı. Hastalara 0, 1, 2 ve 6. ayda 40 µg hepatit B aşısı intramusküler olarak uygulandı, üçüncü ve dördüncü aşıdan iki ay sonra antikor yanıtları değerlendirildi. Dördüncü aşıdan iki ay sonra antikor yanıtı yetersiz bulunan hastalara birer ay arayla tekrar üç doz aşılama yapıldı ve antikor yanıtları yeniden değerlendirildi.

Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS programı (MS Windows Release 5.0) ile yapıldı. Hastaların serokonversiyon oranlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı.

#### BULGULAR

Kliniğimizde hematolojik malignansi tanısı alan ve tanı anında HBV serolojisi bakılan toplam 46 hastanın 36'sı (%78.3) ALL, 8'i (%17.4) AML, 2'si (%4.3) MDS idi. Hastaların 21'i (%45) kız, 25'i (%55) erkek, yaşları 17 ay-17 yıl (ortalama  $8.5 \pm 5.3$  yıl) arasında idi.

*Hastalar tanı anındaki HBV seroloji sonuçlarına göre gruplandırıldığında:*

1. Hepatit B aşısı ile aşılanan ve anti-HBs pozitif olan iki hasta ( 2 ALL ) ( %4.4 )
2. Hepatit geçirerek anti-HBs pozitif olan yedi hasta (1 MDS, 2 AML, 4 ALL) (%15.2)
3. Kronik hepatit olan ve HBsAg pozitif olan bir hasta (1 ALL) (%2.1)
4. HBV serolojisi negatif olan ve kemoterapi sırasında aşılanan 36 hasta (1 MDS, 6 AML, 29 ALL) (%78.3) saptandı.

Hastaların tanı anındaki HBsAg pozitifliği %2.1, anti-HBs pozitifliği %15.2 saptanarak, HBV seroprevalansı %17.3 bulundu.

Tanı anında anti-HBs pozitif bulunan hastalarda (Grup 1 ve 2) kemoterapi verildikten sonra, izlemlerinde reaktivasyon saptanmadı. Tanı anında kronik hepatit B olan bir hasta (Grup 3) yoğun kemoterapi sırasında sepsis nedeniyle exitus oldu.

Tanı anında seronegatif bulunarak aşılana 36 hastanın 29'u (%80.6) ALL, altısı (%16.7) AML, biri (%2.8) MDS idi. Aşılana grubun 19'u (%53) kız, 17'si (%47) erkek ve yaşları 17ay-17 yıl (ortalama  $8.6 \pm 5.2$  yıl) idi.

Kemoterapi sırasında aşılana 36 hastanın (4.Grup) 22'sinde (%61) aşılama ile anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/L bulundu (Tablo I). On dört hastada (%39) ise  $\geq 7$  aşılama rağmen anti-HBs düzeyi 10 mIU/L'nin altında kaldı. Antikor yanıtı elde edilemeyen iki hastada (% 5.6) ise 4 doz aşıya rağmen izlemlerde kronik hepatit B tablosu gelişti.

**Tablo I.** Aşılama sonrası serokonversiyon saptanan 22 hastanın aşı dozları ve anti-HBs düzeyine göre dağılımları.

Aşı dozu	Anti-HBs düzeyi		Toplam N
	10-150 mIU/L n	>150 mIU/L n	
3	4	5	9 (%41)
4	3	1	4 (%18)
6	2	3	5 (%23)
$\geq 7$	0	4	4 (%18)
Toplam	9	13	22 (%100)

Hastaların 29'u (% 80.6) yoğun kemoterapi döneminde, beşi ise (ekonomik nedenle aşı temin edilemediğinden) idame tedavisi döneminde aşılandı. Tedavi dönemlerine göre antikor yanıtına bakıldığında, idame tedavisi alan grupta tüm vakalarda serokonversiyon görülmesine rağmen, muhtemelen vaka sayısı az olduğu için iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p=0.13$ ) (Tablo II).

**Tablo II.** Yoğun kemoterapi ve idame tedavisi döneminde aşılana hastaların serokonversiyon oranları.

Anti-HBs	Yoğun kemoterapi n	İdame kemoterapi n
<10 mIU/L (Negatif)	12 (%41)	0
$\geq 10$ mIU/L (Pozitif)	17 (%59)	5 (%100)
Toplam	29 (%100)	5 (%100)

Aşılana hastalarda <10 yaş ve  $\geq 10$  yaş grupları arasında serokonversiyon oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ). On yaş altı grupta serokonversiyon oluşturma oranı daha yüksekti (Tablo III).

**Tablo III.** Yaşa göre serokonversiyon oranları.

Anti-HBs	<10 yaş n	$\geq 10$ yaş n
<10 mIU/L (Negatif)	4 (%18.2)	8 (%66.7)
$\geq 10$ mIU/L (Pozitif)	18 (%81.8)	4 (%33.3)
Toplam	22 (%100)	12 (%100)

Aşılama sonucu serokonversiyon oluşumu açısından ALL ve AML grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p=0.15$ ). Serokonversiyon oluşumu açısından cinsiyetler arasında da fark saptanmadı ( $p=0.42$ ).

## TARTIŞMA

Çocukluk çağı hematolojik malignansileri son yıllarda tedavideki hızlı gelişmeler nedeniyle önemli oranda başarı ile tedavi edilmektedir (22,23). Tedavi sırasındaki enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi önemli düzeyde etkilemektedir. HBV enfeksiyonu bu enfeksiyonlar arasında önemli bir yere sahiptir. Hematolojik malignansisi olan çocukların, hastalığa ve kemoterapiye bağlı olan immün sistem bozukluğu nedeniyle hepatit B aşısına karşı yeterli antikor oluşturma oranı sağlıklı kişilerden daha düşüktür (24,25). Sağlıklı çocuklarda standart üç doz aşı ile serokonversiyon oranı % 95-99 iken, immün yetmezlikli grupta serokonversiyon oranı % 50-70 kadardır (26,27). İmmün yetmezlikli ve kemoterapi almakta olan hastalarda 0,1,2 ve 6. aylarda 40 µg hepatit B aşısı yapılması önerilmektedir (24,25,28). Malignansili çocuklarda kemoterapi döneminde gözlenen hücrel ve humoral immün yetmezliğin tedavinin kesilmesinden sonra da 9-12 ay daha devam ettiği gösterilmiştir (29).

Elizim çalışmamızda, tanıdan önce hepatit B aşısı yapılarak aktif immünizasyon sağlana sadece iki hasta (%4.4) mevcuttu. Bu oran bölgemizde geçmiş

dönemde hepatit B aşılmasının yeterli olmadığını göstermektedir. Ancak son bir yıldır hepatit B aşılmasının ilk bir yaşta rutin aşılanma programına alınması sevindiricidir. Ülkemizde yapılan diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak hastaların tanı anında HBs Ag pozitifliği %2.1, anti-HBs pozitifliği %15.2, HBV seroprevalansı %17.3 olarak bulundu (5-11).

Bu çalışmada tanı sırasında hepatit B aşısı yapılmamış, hepatit B geçirmemiş ve anti-HBs'si negatif olan 36 hastanın aşılanması sonucu  $\leq 4$  aşı ile 7 hastada (%20)  $\geq 10$  mIU/ml anti-HBs pozitifliği,  $\geq 7$  aşı ile 22 hastada (%61)  $\geq 10$  mIU/ml anti-HBs pozitifliği sağlandı. Ancak 13 hastada (% 36)  $>150$  mIU/ml antikor yanıtı alınabildi, dört doz aşıya rağmen hiç antikor yanıtı elde edilemeyen hastalardan ikisinde (% 5.6) ise kronik hepatit B tablosu gelişti. Çalışmamızda, yoğun kemoterapi döneminde aşılanan 29 hastanın (% 80.6) 17'sinde (%58.6) anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml, idame kemoterapi döneminde aşılanan beş hastanın hepsinde anti-HBs  $>150$  mIU/ml bulundu. Literatürde de hematolojik malignensi nedeniyle yoğun kemoterapi verilen hastalarda 4-6 doz hepatit B aşılması tamamlandığında vakaların ancak %10-22'sinde yeterli anti-HBs düzeyi elde edildiği bildirilmektedir (13,30,31). Düşük serokonversiyon oranı ve aşıya rağmen HBV enfeksiyonu gelişme riski olduğundan yoğun kemoterapi döneminde her ay hepatit B immunglobulin (HBIG) uygulanması önerilmekte, bu çocuklara idame tedavisi döneminde hepatit B aşılması yapıldığında serokonversiyon oranının %88'e kadar yükseldiği belirtilmektedir (32-

38). Lösemilerin de dahil olduğu maligniteli çocuklarda aşılanma yapılmadan aylık HBIG verilen ve verilmeyen iki grup karşılaştırıldığında, HBIG verilenlerde HBV enfeksiyonu görülme oranı % 10.2, verilmeyenlerde ise % 36.8 olarak bulunmuştur (39).

Malign hastalığı olan çocuklarda  $<10$  yaş grubunda ve kız olanlarda antikor cevabının daha iyi olduğu bildirilmiştir (40-42). Bizim bulgularımızda cinsiyetler arasında serokonversiyon açısından fark bulunmakla birlikte,  $<10$  yaş grubunda  $\geq 10$  yaş grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.  $\geq 10$  yaş grubunda antikor cevabının daha az olmasının nedeni bu yaş grubundaki çocuklarda yoğun kemoterapi ile kemik iliği baskılanmasının daha belirgin olması ve bunun sonucunda immün cevabın daha az olmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak, hematolojik malignensi tanısı sırasında HBV serolojisi negatif olan ve kemoterapi sırasında aşılanan 36 hastanın aşılanması sonucu  $\leq 4$  aşı ile hastaların %20'sinde  $\geq 10$  mIU/ml,  $\geq 7$  aşı ile hastaların %61'inde  $\geq 10$  mIU/ml, ancak % 36'sında  $>150$  mIU/ml düzeyinde antikor yanıtı alınabildi. Hastaların % 5.6'sında ise kronik hepatit B tablosu gelişti. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, ülkemiz gibi HBV taşıyıcılığı yüksek olan ülkelerde, çok erken yaşta immünizasyonun başlatılmasının ve hematolojik malignensi tanısı ile takip ve tedavi edilen çocuklarda yoğun kemoterapi sırasında her ay HBIG uygulanmasının ve aşı programının HBIG ile birlikte veya yoğun kemoterapi sonrasında idame tedavisi sırasında başlatılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Çolakoğlu S. Yetişkin ve çocuklarda HBsAg sıklığı. TÜBİTAK Hepatit Araştırma Sempozyumu. 2 Mayıs 1986, Ankara.
2. Pınar A, Kanra T. Incidence and distribution of HBsAg in Turkey. Vox Sang 1976; 31: 67-69.
3. Kumtepe S. İzmir ili 8-16 yaş grubu sağlıklı çocuk popülasyonunda HBsAg, anti-HBs taraması ve bulaşıcı sarılıkla ilgili eğitim ve bilgi durumlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir 1997.
4. Çetinkaya F, Gürses N, Öztürk F. Hepatitis B seroprevalence among children in a Turkish hospital. J Hosp Infect 1995; 29: 217-219.
5. Sarılioğlu F, Akyol H, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Kutluk T. A therapeutic problem in pediatric oncology: the

- risk of HBsAg positivity at the time of diagnosis. *Turk J Cancer* 1993; 23: 27-33.
6. Akyol H, Sarıalioğlu F, Büyükpamukçu M. Hepatitis- B virus infections in pediatric receiving anti-cancer chemotherapy. *Turk J Cancer* 1990; 20: 104-108.
  7. Sevinir B, Meral A, Özkan T, Günay Ü. Çocukluk çağı kanserinde hepatitis-B ve hepatitis-C sıklığı. X. Pediatrik Onkoloji Kongresi 22-24 Ekim 1998, Ankara.
  8. Sevinir B, Meral A, Günay Ü. Çocukluk çağı kanserlerinde hepatit B aşılmasının etkinliği. II. Ulusal Kanser Kongresi 27 Nisan- 1 Mayıs 1999 Antalya, 14.
  9. Öztop S, Çetingül N, Olgun N, Nişli G, Batur Y. Hepatitis B infection in children with leukemia and lymphoma. *Turk J Infect* 1998; 2: 267-274.
  10. Çetingül N, Kavaklı K, Vergin C. Hepatitis B, hepatitis C, CMV and HIV markers in pediatric malignancies. *Turk J Cancer* 1994; 24:175-180.
  11. Kocabaş E, Aksaray N, Alhan E, Tanyeli A, Köksal F, Yarkin T. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 869-873.
  12. Ratner L, Peylan-Ramu N, Wesley R, Poplack DG. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1986; 58: 1096-1100.
  13. Goyal S, Pai SK, Kelkar R, Advani SH. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1998;22:193-195.
  14. Ehrmann J Jr, Kucerova L, Jezdinska V, et al. Fulminant hepatitis caused by a hepatitis B virus infection in the patients with haematologic malignancies. Report of five cases. *Acta Univ Palckii Olomuc Fac Med* 1996; 140: 81-82.
  15. Ören H, Düzovalı Ö, İrken G. Recombinant alpha-2a interferon treatment in a child with T-cell leukemia and chronic hepatitis B. *Ann Hematol* 1998; 77: 187-190.
  16. Lehmbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall C, Chanock S. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol- Oncol* 1997; 19: 399-417.
  17. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. *Cancer* 1996; 78: 2210-2215.
  18. Ohtsu T, Sai T, Oka M, Sugai Y, Tobinai K. Activation of glucocorticoid in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 360-365.
  19. Vergani D, Locasciulli A, Maserà G, et al. Histological evidence of hepatitis virus infection with negative serology in children with acute leukemia who developed chronic liver disease. *Lancet* 1982; 1: 361-365.
  20. Cheah PL, Looi LM, Lin HP, Yap SF. Childhood primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. *Cancer* 1990; 65: 174-176.
  21. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis- B vaccine, booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87: 36-40,22.
  22. Niemer CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic leukemia, In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Fifth edition, W.B. Saunders, 1998; 1245-1285.
  23. Grier HE, Civin CI. Myeloid leukemia, Myelodysplasia and Myeloproliferative Diseases in Children. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Fifth edition, W.B. Saunders, 1998; 1286-1321.
  24. Weitberg AB, Weizman SA, Watkins E, Hinkla C, O'Rourke S, Dienstag JL. Immunogenicity of hepatitis-B vaccine in oncology patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 3: 718-722.
  25. Hovi L, Valle M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis- B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 931-935.
  26. Bilgiç A. Hepatit B'den özgül korunma. Kılıçturgay K ed. *Viral Hepatit- 94*, İstanbul Viral Hepatit Savaşım Derneği; 1994, 121-132.
  27. Stephan SC. Infections in the cancer patient: diagnosis, prevention and treatment. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infections Disease*. 4 ed. Newyork: Churchill Livingstone, 1995; 2666-2675.
  28. Maynard JE. Prevention of Hepatitis B through the use of vaccine. *Ann Inter Med* 1982; 97: 442-444.
  29. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol-Oncol* 1998;20:451-457.
  30. Somjee S, Pai S, Kelkar R, Advani S. Hepatitis B

- vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia: results of an intensified immunization schedule. *Leuk Res* 1999; 23: 365-367.
31. Cimaglia A, Villani S, Buonagura G, et al. Hepatitis B in pediatrics. Considerations on vaccination in leukemia. *Pediatr Med Chir* 1986; 8: 547-549.
  32. Boguslawska- Jaworska J, Gorczynska E, Seyfried H, Gladysz A, Zalewska M. Passive and active Anti-Hepatitis B immunization of children with hematological malignancies. *Hamatol Blut Transfus* 1987; 30: 530-534.
  33. Kavaklı K, Çetingül N, Öztop S, Nişli G, Özacar T. Combined administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin in children with cancer. *Pediatr Hematol-Oncol* 1998; 13: 295-296.
  34. Yavuz G, Çavdar AO, Gözdaşoğlu S, et al. Passive immunisation against hepatitis B virus infection in pediatric malignancies. XVI. International Cancer Congress 1994, New Delhi India 30 Oct- 5 Nov, 2689-2692.
  35. Çalkavur Ş, Çavuşoğlu B, Kayserili E, et al. Kemoterapi uygulanan kanserli çocuklarda Hepatit B aşısı ve HBIG kombinasyonu ile serokonversiyon yanıtının değerlendirilmesi. XXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi 31 Ekim- 3 Kasım 1998, Ankara 180.
  36. Rokicka- Milewska R, Jackowska T, Sopylo B, Kacperska E, Seyfried H. Active immunization of children with leukemias and lymphomas against infection by hepatitis B virus. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35: 400-403.
  37. Rocikka-Milewska R, Kacperska E, Moraczewska Z, Jackowska T, Seyfried H. Prevention of hepatitis B by passive immunization of children with chronic hematologic disease immunglobulin. *Wiad Lek* 1990; 43: 639-644.
  38. Pilecki O, Wysocki M, Styczynski J, et al. Efficacy of passive and active immunization against HBV infection in children with neoplastic diseases. *Pediatr Pol* 1995; 70: 395-399.
  39. Janusekiewicz D, Wysocki J, Nowak J. Hepatitis B and C virus infection in Polish children with malignancies. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 454-456.
  40. Berberoğlu S, Büyükpamukçu M, Saralioğlu F, Akyüz Ç, İhan İ. Hepatitis- B vaccination in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 171-178.
  41. Çorapçioğlu F, Saralioğlu F, Olgun N, Uysal K, Erbay A, Çevik N. Responses to hepatitis vaccination in children receiving treatment for cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:232 (abst).
  42. Deinhart F. Aspect of vaccination against hepatitis B; passive- active immunization schedules and vaccination responses in different age groups. *Scand J Infect Dis* 1983; 38: 17-23.