

Hematolojik Malignansi ve Solid Tümör Tanısına Sahip Çocuk Hastalarda Hepatit B Aşılmasının Etkinliği

İlgen ŞAŞMAZ¹, Emine KOCABAŞ², Bülent ANTMEN¹, İbrahim BAYRAM¹,
Derya ALABAZ², Atila TANYELİ¹, Yurdanur KILINÇ¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı,

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İnfeksiyon Bilim Dalı, ADANA

ÖZET

Bu çalışmada, hematolojik malignansi ve solid tümör tanısına sahip çocuk hastalarda hepatit B aşılmasına serolojik yanıtı değerlendirmek amacıyla 9 ay-16 yaş arası 35 çocuk hasta [23 akut lenfoblastik lösemili (ALL), altı lenfomalı ve altı solid tümörlü] incelendi. Hepatit B infeksiyonu açısından seronegatif olan bu hastalara rekombinant hepatit B aşısı (H-B-Vax_{İB}, 40 µg, Merck & Co Inc, West Point) 0, 1, 2. aylarda uygulandı. Antikor yanıtı gelişmeyen hastalara dördüncü ve beşinci doz aşı uygulamasına devam edildi. Serokonversiyon gelişen tüm hastalara ilk doz aşından bir yıl sonra rapel doz uygulandı. Remisyon indüksiyon tedavisi alan ALL'li hastalara aşı ile aynı zamanda, farklı enjeksiyon bölgelerine 0 ve 1. ayda 0.12-0.20 mL/kg hepatit B immünglobulini (HBIG) (He-puman Berna, 200 IU) intramusküler (IM) yapıldı. Anti-HBs düzeyi 10 mIU/mL'nin üzerindeki serokonversiyon oranları; kemoterapi protokolünün remisyon indüksiyon fazındaki ALL'li hastalarda (n= 8) %12.5, idame fazındaki ALL'li hastalarda (n= 15) %80, lenfoma ve solid tümör grubundaki hastalarda (n= 12) ise %100 olarak bulundu. Bu çalışmanın sonuçları, kemoterapinin remisyon indüksiyonu fazındaki ALL'li hastalarda hepatit B aşılmasının etkinliğinin düşük olduğunu ve bu özellikteki ALL'li hastaların HBIG ile pasif olarak korunmasının gerekliliğini göstermektedir. Buna karşın kemoterapinin idame fazındaki ALL'li hastalar ile lenfoma ve solid tümörlü hastaları hepatit B infeksiyonundan korumada, kemoterapi protokolünün tüm fazlarında aşılmasının yeterli olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, aşı, akut lenfoblastik lösemi, lenfoma, solid tümör.

SUMMARY

The Efficacy of Hepatitis B Vaccination in Children with Hematologic Malignancy and Solid Tumor

The aim of this study was to interpret the serologic response to hepatitis B vaccination in 35 patients with hematologic malignancies and solid tumors. The patients, ages 9 months to 16 years, comprised 23 with acute lymphoblastic leukemia (ALL), six with lenfomas, and six solid tumors. All patients with no serological evidence of hepatitis B virus infection were immunized with recombinant hepatitis B vaccine (H-B-Vax_{İB}, 40 µg, Merck & Co Inc, West Point) 0, 1 and 2 months. The patients with no response of seroconversion were immunized with 4th and 5th doses. A booster was given to patients with seroconversion response one year after the first vaccine. Hepatitis B immu-



noglobulin (HBIG) (Hepuman Berna, 200 IU) was given in dose 0.12-0.20 mL/kg IM at 0, 1 months for ALL patients received induction phase of chemotherapy. Seroconversion rates with protective level antibody (> 10 mIU/mL) were 12.5% received induction phase and 80% received maintenance phase of chemotherapy protocol in ALL patients, 100% in patients with lymphomas and solid tumors. We suggest that patients with lymphoma and solid tumor and ALL who received maintenance phase should be vaccinated with hepatitis B vaccine. Nevertheless, hepatitis B immunoglobulin may be given for passive prophylaxis in patients with ALL during remission induction phase because of the low anti-HBs seroconversion.

Key Words: Hepatitis B, vaccination, acute lymphoblastic leukemia, lymphoma, solid tumor.

GİRİŞ

Pediyatrik hematoloji-onkoloji ünitelerindeki hastalarda uygulanan çok sayıda girişim, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu gibi nedenler kan yolu ile bulaşan infeksiyonların riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda en sık rastlanan infeksiyöz ajanlar sitomegalovirüs (CMV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV)'dür. Kemoterapi alan immünsüpresif çocuk hastalarda, hepatit B infeksiyonu kronik taşıyıcılığı ve kronik karaciğer hastalığı gelişim riski yüksektir. Bu hastalarda kronik karaciğer hastalığının varlığı karaciğerden metabolize edilen antineoplastik ilaçların farmakokinetiğinin değişimine ve kemoterapide gecikmeye yol açarak relaps olasılığını arttırmakta ve refrakter olgulara yol açarak önemli ölçüde morbiditeye neden olmaktadır (1-3). Oysa günümüzde hepatit B infeksiyonu, aşı ile önlenilebilir bir infeksiyon hastalığıdır.

Bu çalışma, hepatit B infeksiyonu açısından seronegatif olan, hematolojik malignansi ve solid tümör tanısına sahip çocuk hastalarda hepatit B aşısının etkinliğini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Mart 2000-Mart 2001 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde izlenen toplam 35 hasta incelenmiştir. Hastalar çalışmaya alınmadan önce hasta aileleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır. Hasta ailelerine hepatit B aşısının yan etkilerini içeren formlar verilmiştir. Akut lenfoblastik lösemili (ALL) remisyon indüksiyon tedavisi alan hastalar hariç, aşılamadan beş ay öncesine kadar intravenöz immünglobulin, tam kan ve plazma alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya hepatit B infeksiyonu açısından seronegatif olan 23 ALL'li, altı solid tümörlü (üç nöroblastom, iki te-

ratom, bir wilms tümörü) ve altı lenfomalı (üç hodgkin lenfoma, idame tedavisinde üç nonhodgkin lenfoma) hasta alınmıştır. Bir nöroblastomlu, bir wilms tümörlü ve bir lenfomalı olmak üzere toplam üç hasta hariç, tüm hastalar kemoterapi almakta idi. Hastalardan aşı öncesi, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) ve hepatit B core antijenine karşı antikor (anti-HBc) mikropartikül enzim immünassay (Microparticle capture Enzyme Immuno Assay) yöntemi ile ticari EIA kitleri (AxSYM system, Abbott, USA) kullanılarak araştırıldı ve HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc yönünden negatif olan hastalar çalışma grubuna alındı (4). Seronegatif saptanan tüm hastalara rekombinant hepatit B aşısı (H-B-Vax_{II} 40 µg, Merck & Co, Inc, West Point) 0, 1, 2. aylarda deltoid kas içine uygulandı. Üç doz aşılamadan sonra serokonversiyon gelişmeyen hastalara dördüncü ve beşinci doz aşı yapıldı (5). Beş doz aşı uygulaması sonrasında antikor yanıtı oluşmamışsa aşıya yanıtız olarak değerlendirildi. Serokonversiyon gelişen tüm hastalara ilk doz aşidan bir yıl sonra rapel doz uygulandı. Anti-HBs titresi 10 mIU/mL üzerinde olan değerler koruyucu antikor düzeyi olarak kabul edildi (5-9). Yoğun remisyon indüksiyon kemoterapisi alan ALL'li sekiz hastaya, aşı ile aynı zamanda 0 ve 1. aylarda 0.12-0.20 mL/kg hepatit B immünglobulini farklı bölgelere intramusküler (IM) olarak yapıldı. Bir yıl boyunca, tüm hastalarda, ilk doz aşılamadan itibaren her ay anti-HBs titresi bakıldı.

Hepatit B aşısına koruyucu düzeyde yanıt veren hastalar, rapel doz aşılamadan sonra en az iki yıl süreyle hepatit B infeksiyonu gelişimi açısından izlendiler. İzlem sürecinde anti-HBs titreleri üç-altı aylık aralıklarla kontrol edildi.

Çalışmanın verileri SPSS 11.0 for Windows paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değer-



lendirildi. Analizlerde nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı ve bütün analizler için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya sekizi indüksiyon, 15'i idame tedavisi alan 23 ALL'li, altı solid tümürlü ve altı lenfomalı olmak üzere toplam 35 hasta [ortalama yaş (yıl): 8.5 ± 3.9 , E/K: 15/20] alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Remisyon indüksiyon tedavisi alan ALL'li sekiz hastanın 1 (%12.5)'inde beş doz aşılama sonrasında; idame tedavisi alan ALL'li 15 hastanın 7 (%46.6)'sinde üç doz aşılama sonrasında, 4 (%26.6)'ünde dört doz aşılama sonrasında, 1 (%6.6)'inde beş doz aşılama sonrasında serokonversiyon gelişti. Üç doz aşılama ile solid tümürlü altı hastanın tümünde (%100) serokonversiyon gelişirken, lenfomalı altı hastadan 1 (%17)'inde beş doz aşılama sonrasında, 5 (%83)'inde ise üç doz aşılama sonrasında serokonversiyon gelişti. Serokonversiyon gelişen hastalara ilk doz aşılama sonrası bir yıl sonra rapel doz uygulandı. Hepatit B aşısını takiben gelişen serokonversiyon oranları ile aşı dozuna bağlı serokonversiyon oranları Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. Lösemili hasta grubu ile solid tümör ve lenfomalı hasta grubu serokonversiyon oranları açısından karşılaştırıldığında; tedavinin idame fazındaki ALL'li hastalarla, solid tümör ve lenfomalı hasta grubu arasında serokonversiyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken, tüm ALL'li hastalara göre, solid tümör ve lenfomalı hasta grubunda serokonversiyon oranını istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulduk ($p < 0.01$, $z: -2.704$) (Tablo 4).

Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde hepatit B aşısına bağlı yan etki gözlenmedi.

Rapel doz aşılama sonrası izlem sürecinde, serokonversiyon gelişen ALL tanısına sahip 13 hasta-

dan 1 (%7.6)'inde tedavi sürecinde relaps gelişimi nedeniyle anti-HBs değerleri negatifleşti. Hasta hepatit B enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Solid tümör ve lenfoma tanısına sahip serokonversiyon gelişen 12 hastanın hiçbirinde hepatit B enfeksiyonu gelişmedi.

TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu, endüstrileşmiş ülkelerde çocukluk çağında uygulanan etkin aşılama programlarına bağlı olarak giderek azalan bir enfeksiyon hastalığı iken, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (6). Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesidir. Sağlıklı çocuklarda (0-16 yaş) HBsAg prevalansı %0.8-13.2 arasında değişirken, hematolojik malignansi ve solid tümürlü çocuklarda bu oran %18-73.3 arasındadır (10). Kliniğimizde hematolojik malignansi ve solid tümör tanısına sahip 137 hastada yaptığımız araştırmada, HBsAg pozitifliğini %47.4 olarak saptadık (11). Bu oranlar ülkemizde çocuk hematoloji-onkoloji hastalarının hepatit B enfeksiyonu açısından büyük bir risk altında olduğunu göstermektedir. Hepatit B enfeksiyonundan korunmada üç doz hepatit B aşısını takiben yetişkinlerin %90'ında, infant ve çocukların %95'inde yeterli antikor yanıtı oluşur (5). Aşıya yanıtta yaş önemli bir faktördür. Yenidoğanlarda daha yüksek yanıt alınmaktadır. İleri yaş, şişmanlık, aşırı sigara kullanımı ve immünsüpresyon aşıya yanıtı olumsuz olarak etkilemektedir (7-9).

Kemoterapi alan immünsüpresif hastalarda hepatit B aşılması ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Goyal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, yeni tanı almış 162 ALL'li hastada 0, 1, 2. aylarda çift doz (40 µg) aşılama sonrası bir yıl sonra rapel dozla aşılama sonrasında %19.7 oranında serokonversiyon gelişmiş olup, koruyucu düzeyde antikorlar ise sadece %10.5 oranında saptan-

Tablo 1. Hepatit B aşısı ile aşılanan hastaların demografik özellikleri.

Hastalar	n	Ortalama \pm SD	Yaş (yıl)	
			Yaş aralığı	Cinsiyet (erkek/kız)
ALL (indüksiyon)	8	8.6 ± 4.4	1-13	4/4
ALL (idame)	15	7.4 ± 3.2	4-14	6/9
Lenfoma	6	12.7 ± 3.1	7-16	1/5
Solid tümör	6	6.8 ± 3.9	6-13	4/2
Toplam	35	8.5 ± 3.9	1-16	15/20

ALL: Akut lenfoblastik lösemi.

Tablo 2. Hepatit B aşısını takiben oluşan serokonversiyon oranları.

Hastalar	Serokonversiyon	
	n	%
ALL (indüksiyon)	1	12.5
ALL (idame)	12	80
Lenfoma	6	100
Solid tümör	6	100
Toplam	25	71

ALL: Akut lenfoblastik lösemi.

mıştır (12). Bu hastaların %43'ünde hepatit B enfeksiyonu gelişmiştir.

Somjee ve arkadaşlarının yaptığı çift (40 µg) ve ekstra dozlu aşı çalışmasında ise 162 yeni tanı ALL'li hastaya 0, 1, 2, 3, 4. ay ve ilk dozdan bir yıl sonra rapel doz hepatit B aşısı yapılmıştır (13). Hastaların %30'unda serokonversiyon geliştiği, %19'unda da koruyucu düzeyde antikor geliştiğini bildirilmiştir.

Yetgin ve arkadaşları, ALL'li idame tedavisinde olan hastaları standart doz (20 µg) ve standart takvime ilave bir ekstra rapel doz ile aşılamışlar ve %35 oranında serokonversiyon ve koruyucu antikor yanıtına ulaşmışlardır (14).

Hovi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1-21 yaş arası 66 solid tümörlü, 101 hematolojik malignansili ve 30 benign tümörlü olan, 51'i kemoterapi alan 197 hastayı 20 µg hepatit B aşısı ile 0, 1, 6. aylarda üç doz aşılamışlar, koruyucu antikor düzeyine kemoterapi alanlarda %67, kemoterapi almayanlarda %97 oranında ulaştıklarını bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızda, hepatit B aşısı uygulanan ALL'li toplam 23 hastanın 13 (%56.5)'ünde, idame tedavisi alan ALL'li 15 hastanın 12 (%80)'sinde, lenfoma ve solid tümör grubundaki 12 hastanın tümünde (%100) serokonversiyon ve koruyucu düzeyde antikor gelişti. Bu çalışmada idame tedavisi alan ALL'li hastalar ile lenfoma ve solid tümör grubundaki hastalarda yüksek serokonversiyon oranı elde etmemizin nedeni; seçilen solid tümörlü hastalardan ikisinin tedavisini tamamlamış olması ve tedavinin idame fazındaki ALL'li hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri nedeniyle yoğun immünsüpresyon altında bulunmamaları olabilir. Aynı zamanda aşı yanıtı alınamaması durumunda yapılmış olan dördüncü ve beşinci doz aşı uygulamaları ile yüksek dozda (40 µg) aşı uygulamasının aşı yanıtını arttıran bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Rapel doz aşı uygulamasından sonraki izlem sürecinde hepatit B enfeksiyonu gelişimi ise; aşı yanıtı pozitif olan ALL'li hasta grubun-

Tablo 3. Hepatit B aşısı ile aşılanan hastalarda aşı dozlarına bağlı serokonversiyon oranları.

Aşı dozu	ALL (indüksiyon) (n= 8)		ALL (idame) (n= 15)		Solid tümör (n= 6)		Lenfoma (n= 6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Üç doz	-	-	7	46.6	6	100	5	83
Dört doz	-	-	4	26.6	-	-	-	-
Beş doz	1	12.5	1	6.6	-	-	1	17
Toplam	1	12.5	12	80	6	100	6	100

ALL: Akut lenfoblastik lösemi.

Tablo 4. Hematolojik malignansi ve solid tümörlü hastaların aşılama sonrası serokonversiyon oranları.

	ALL (toplam)* (n= 23)	ALL (idame) (n= 15)	Solid tümör ve lenfoma (n= 12)
Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	7.8 ± 3.6	7.4 ± 3.2	9.75 ± 4.5
Cinsiyet (erkek/kız)	10/13	6/9	5/7
Anti-HBs pozitif (n)	13 (%56.5)**	12 (%80)	12 (%100)

ALL: Akut lenfoblastik lösemi.

* ALL (toplam) grubu ile solid tümör ve lenfoma grubu karşılaştırımı.

** p< 0.05.



da %7.6 (1/13) iken, bu oran lenfoma ve solid tümör grubunda %0 idi. İzlem periyodunda, hasta gruplarımızda literatüre göre oldukça düşük oranda hepatit B enfeksiyonu gelişimi, aşı etkinliğinin destekleyici yönde olduğunu düşündürmektedir (12).

Hovi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hematolojik malignansili hastalarda solid tümörlü hastalara göre aşı yanıt oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda, tedavinin idame fazındaki ALL'li hastalarla, solid tümör ve lenfomalı hasta grubu karşılaştırıldığında aşı yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken, tüm ALL'li hastalara göre, solid tümör ve lenfomalı hasta grubunda aşı yanıt oranını istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu sonuçta aşılama hasta sayısı, hasta gruplarının primer hastalıkları, uygulanan kemoterapi protokolleri ve buna bağlı olarak gelişen immün yanıt, aşı dozu ve aşı takviminin önemli bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Kanserli hastalarda primer hastalığa ve kemoterapiye bağlı gelişen immünsüpresyon hepatit B aşısına yanıtı azaltmaktadır. Ekstra ve çift doz aşılama rağmen HBV enfeksiyonuna karşı yeterli korunma sağlanamamış olması pasif ve aktif immünprofilaksiyi gündeme getirmiştir. Pilecki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, pasif ve aktif immünizasyon kullanarak, kendi merkezlerinde HBV enfeksiyonunun %43.3'ten, %2.6'ya düşmesini sağlamışlardır (16). Styczynski ve arkadaşları, 353 malignansili hastada pasif ve aktif profilaksi kullanarak %62 antikör yanıtına ulaşmışlardır (17). En iyi antikör yanıtını (%100) ise kemoterapisini tamamlamış hastalarda almışlardır. Kavaklı ve arkadaşları, 22 ALL'li hastada pasif ve aktif immünizasyonu birlikte uygulamışlar ve bir yılın sonunda %85 antikör yanıtına ulaşmışlardır (18). Bizim çalışmamızda idame tedavisi alan ALL'li hastalarda %80 oranında serokonversiyon gelişmesine karşın, remisyona indüksiyon tedavisi alan, pasif ve aktif immünizasyon uygulanan sekiz ALL'li hastadan yalnızca 1 (%12.5)'inde serokonversiyon gelişmiştir. Bu oran yoğun kemoterapi altındaki hastalarda oluşan immünsüpresyonu destekleyici niteliktedir.

Bu çalışmanın sonuçları, yeni tanı konulmuş ve yoğun kemoterapi alan ALL'li hastalarda hepatit B aşılmasına yanıtın düşük olması nedeniyle tedavinin bu aşamasında HBIG ile korumanın, idame

tedavisi alan ALL'li hastalar ile solid tümör ve lenfomalı hastaların tedavinin tüm aşamalarında yüksek doz hepatit B aşısı ile aşılama oranlarının ve standart aşı takvimi ile aşı yanıtı alınmayan hastalarda aşılama devam edilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1239-83.
2. Kevy SV. Red cell transfusion. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1769-80.
3. Nugent DJ. Platelet transfusion. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 1781-95.
4. Fiore M, Mitchell J, Doan T, et al. The Abbott IMx automated benchtop immunochemistry analyzer system. *Clin Chem* 1988; 34: 1726-32.
5. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK (ed). *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 289-302.
6. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85.
7. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833-41.
8. Szmuness W, Stevens CE, Zang FA, Harley EJ, Kellner A. A controlled trial on the efficacy of the hepatitis B vaccine: A final report. *Hepatology* 1982; 1: 377-85.
9. Kanra G, Kara A. Hepatit B aşılıları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 205-18.
10. Mustuk R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003: 9-56.
11. Kocabaş E, Aksaray N, Alhan E, et al. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *European J Epidemiol* 1997; 13: 869-73.
12. Goyal S, Pai S, Kelkar R, Advani S. Hepatitis B vaccination in acute lymphoblastic leukemia. *Luk Res* 1998; 22: 193-5.



13. 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: 365-7.
14. Yetgin S, Tunc B, Koc A, Toksoy HB, Ceyhan M, Kanra G. Two booster dose hepatitis B virus vaccination in patients with leukemia. *Leuk Res* 2001; 25: 647-9.
15. Hovi L, Valle M, Siimes AM, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 931-5.
16. 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: 395-9.
17. Styczynski J, Wysocki M, Koltan A, Kurylak A. A nine experience of immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection in children with cancer: Results from a single institution in Poland. *J Hosp Infect* 2001; 48: 298-303.
18. Kavaklı K, Çetingül N, Öztop S. Combined administration of hepatitis B immunoglobulin in children with cancer. *Paediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 297-8.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. İlgen ŞAŞMAZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı

01330, Balcalı, ADANA

e-mail:ilgen@cu.edu.tr