

RECOMMENDATIONS

- 1- Revaccination of the leukemic children who were non-immune against HBV with retesting of anti-HBs titer after one to six months to ensure protective titer and to assess anamnestic response to the booster dose.
- 2- To conduct further studies on larger number of patients in order to determine the optimal timing and schedule for HB vaccination in leukemic children after completion of chemotherapy.
- 3- Change the schedule of compulsory HB vaccine with delay of the third dose to 9-12 months to optimize the long-term immunity against the vaccine in normal children.
- 4- Base line anti-HBs titer for all leukemic children before starting chemotherapy.

REFERENCES

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
2. Van Vlierberghe P, Pieters R, Berna Beverloo H, Meijerink JP. Molecular-genetic insights in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 143: 153-68.
3. Bloomfield CD, Caligiuri MA. Molecular biology of leukemias. In: De Vita VT, Hellman S (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 2389-404.
4. Redalli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care* 2005; 14: 53-62.
5. Hjalgram LL, Rostgaard K, Schmieglow K, Soderhall S, Kolmannskog S, Vettecranta K, et al. Age and sex specific incidence of childhood leukemia in the Nordic countries. *J Natl cancer inst* 2003; 95: 1539-44.
6. National Cancer Registry. Ministry of Health and Population, Egypt. 2002. 8.
7. Ross AJ, Johnson KJ, Spector GL, Kersey JH. Epidemiology of acute childhood leukemia. In: Reaman HG, Smith FO (eds). *Childhood leukemia: A practical handbook*. Washington: Springer, 2011. 3-30.
8. Daniel S, Caroline M, Damian L, Geraldine M, Albert M, Audery S, et al. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Romero RM (ed). *Trends in leukemia research*. New York: Nova science publishers, 2005. 1-31
9. Greaves MF, Alexander F. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 1999; 7: 349-60.
10. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood Leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23: 60-75.
11. Smith M, Ries L, Gurney J, Ross J. Leukemia. In: Pies L, Smith M, Gurney J (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. 17-34.
12. Doll R, Wakford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70: 130-9.
13. Hijiya KJ, Ness KK. Acute leukemia as 2nd malignancy in children & adolescents; current finding & issues. *Cancer* 2009; 115: 23-35.
14. Jhonson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, Mueller BA, et al. Parental age & risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* 2009; 20: 475-83.
15. Yip BH, Pawitan Y. Parental age & risk of childhood cancers: a population based cohort study from Sweden. *Int J epidemiol* 2006; 35: 1495-503.

16. Yeazel MW, Buckley JD. History of maternal fetal loss & increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the children's cancer group. *Cancer* 1995; 75: 1718-27.
17. Pendergrass TW. Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1985; 12: 80-91.
18. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst* 2007; 20: 549-56.
19. Ducore JM, Parikh-Patel A, Gold EB. Cancer occurrence in Southeast Asian children in California *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 10: 613-8.
20. Muccl LA, Granath F, Cnattingus S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1, 440, 542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1528-33.
21. Infante-Rivard C, Fortier I, Olson E. Markers of infection, breastfeeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83: 1559-64.
22. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro SL, Gallagher RP, Theriault GP. Risk of Childhood Leukemia Associated with Vaccination, Infection, and Medication Use in Childhood. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 598-606.
23. Kwan ML, Buffler PA, Abrams B, Kiley VA. Breast feeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Public Health Rep* 2004; 119: 521-35.
24. Judith F. Margolin CP. Acute Lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 8-90.
25. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-30.
26. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35: 173-85.
27. Rowley JD. Molecular genetics in acute leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 513-7.
28. William CL, Finlay J. Tumors in children. In: WiUiam CL, Finlay J. *Cancer in children and adolescents* 1st ed. Canada: Jones & Bartlett, 2010. 5-160.
29. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
30. Greaves M. Childhood leukaemia. *BMJ* 2002; 324: 283-7.
31. Greaves M. Infection, immune responses and the etiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 193-203.
32. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P, (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. Atlanta, GA: Elsevier Inc, 2011. 518-66.
33. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM and Smith OP, (eds). *Pediatric Hematology*. 3rd ed. West Sussex Blackwell Publishing Ltd, 2006. 450-81.
34. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias, French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.

35. First MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 23: 189-97.
36. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
37. Imbach P. General Aspects of Childhood Leukemia. In: Imbach P, Kühne T, Arceci R, eds. *Pediatric Oncology: A Comprehensive Guide*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. 1-4.
38. Jeha S, Pui CH. Risk adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 973-90.
39. Pui CH, Campana E. New definition of remission in Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 1483-5.
40. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844-54.
41. Kelly KM. Oncologic emergencies. In: Carroll WL and Finlay JL, (eds). *Cancer in Children and Adolescents*. Burlington, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2010. 485-90.
42. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216-22.
43. Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009; 46: 313-24.
44. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology, Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics* 2009; 123: 906-15.
45. Walsh TJ, Roilides E, Groll AH, Gonzalez C, Pizzo PA. Infectious Complications in Pediatric Cancer Patients. In: Pizzo PA and Poplack DG, (eds). *Principles & Practice of Pediatric Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006. 1269-329.
46. Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner A, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109: e91.
47. Ibáñez IM, Casasa AA, Martínezb OC, Aguadoc JE, Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Allergol et Immunopathol* 2003; 31: 303-10.
48. Kristinsson VH, Kristinsson JR, Jonmundsson GK, Jonsson OG, Thorsson AV Haraldsson A. Immunoglobulin class and subclass concentrations after treatment of childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 167-72.

49. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 461-8.
50. Ridgway D, Wolff LJ. Active immunization of children with leukemia and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 177-92.
51. Haining WN, Neuberg DS, Kecskemethy HL, Evans JW, Rivoli S, Gelman R, et al. Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 106: 1749-54.
52. Specific acquired immunity. In: Riott I, Delves PJ (eds). *Roitt's essential immunology*. 10th ed. Blackwell Science Ltd 2001. 21-36.
53. Caver TE, Slobod KS, Flynn PM, Behm FG, Hudson MM, Turner EV, et al. Profound abnormalities of the B-T ratio during chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 619-22.
54. Judith F, Margolin JF, Steuber CF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemias. In: Pizzo PA and Poplack DG, (eds). *Principles & Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006. 538-90.
55. Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 2005; 146: 654-61.
56. 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: 635-41.
57. 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: 656-60.
58. Fioredda F, Plebani A, Hanau G, Haupt R, Giacchino M, Barisone E, et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 20-3.
59. 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: 165-8.
60. Sung L, Heurter H, Zokvic KM, Ford-Jones EL, Weitzman SS, Freeman R, et al. Practical vaccination guidelines for children with cancer. *Paediatr Child Health* 2001; 6: 379-83.
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute hepatitis B among children and adolescents--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 1015-8.
62. Abzug Mi, Levin MJ. Neonatal adenovirus infection: four patients and review of the literature. *Pediatrics* 1991; 87: 890.
63. Wasley A, Miller J, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1.

64. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599.
65. Ordog K, Szendroi A, Szarka K, Kugler Z, Csire M, Kapusinszky B, et al. Perinatal and intrafamily transmission of hepatitis B virus in three generations of a low-prevalence population. *J Med Virol* 2003; 70: 194.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal hepatitis B through enhanced case management—Connecticut, 1994-95, and the United States, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 584-7.
67. The National Workshop for the Preparation of Practical Guidelines for Prevention and Control of Viral Hepatitis in Egypt. Report of a MOHP Consultation organized in Collaboration with the WHO, CDC and Egyptian Universities, Cairo, 6-8 September 1999. Cairo, Ministry of Health and Population, Central Department of Preventive Affairs. 1999. Available at: (http://www.nhtrnri.com/VH_control.pdf).
68. Jenkins CN, McPhee SJ, Wong C, Nguyen T, Euler GL. Hepatitis B immunization coverage among Vietnamese-American children 3 to 18 years old. *Pediatrics* 2000; 106: 78.
69. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
70. Kao JH, Hsu MM, Shau WY, Chang MM, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr* 2001; 139: 349.
71. Chen HL, Chang Ci, Kong MS. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 58.
72. Bbimma R, Coovadia MM, Adhikari M, Connolly CA. The impact of the hepatitis B virus vaccine on the incidence of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1025.
73. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005; 54:1-23.
74. Lok ASF, Lai CL, Su PC. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in Asian patients. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 249.
75. Reda AA, Arafa MA, Youssry AA, Wandan EH, Abdeati M. Daebees evaluation of the immunity against hepatitis B in Alexandria, Egypt. *J Epidemiol* 2003; 18: 1007-11.
76. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805.
77. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: Final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556.

78. Tanaka T, Miyamoto H, Hino O. Primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA integration in a 4-year-old boy. *Hum Pathol* 1986; 17: 202.
79. Cheah PL, Looi LM, Lin HP, Yap SF. Childhood primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection. *Cancer* 1990; 65: 174.
80. Giacchino R, Navone C, Facco F. HBV-DNA-related hepatocellular carcinoma occurring in childhood. Report of three cases. *Dig Dis Sd* 1991; 36: 1143.
81. Pontisso P, Basso G, Perilongo G, Morsica G, Cecchetto O, Ruvoletto MG, et al. Does hepatitis B virus play a role in primary liver cancer in children of Western countries? *Cancer Detect Prev* 1991; 15: 363.
82. Hsu MC, Wu MZ, Chang MM, Hsieh KH, Hsu MY, Chang MJ, et al. Childhood hepatocellular carcinoma develops exclusively in hepatitis B surface antigen carriers in three decades in Taiwan. Report of 51 cases strongly associated with rapid development of liver cirrhosis. *J Hepatol* 1987; 5: 260.
83. NIH Consensus Development Conference: Management of Hepatitis B, October 20-22, 2008. Draft statement. Available at: <http://consensus.nih.gov/2008/2008HepatitisBCDC120main.htm>.
84. Wen WH, Chang MM, Hsu MY, Ni YH, Chen HL. The development of hepatocellular carcinoma among prospectively followed children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 2004; 144: 397.
85. Ni YH, Chang MM, Wang KJ. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 1733.
86. Chang MM, Chen CJ, Lai MS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855.
87. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25(Suppl 1): 3.
88. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97.
89. Gloriani NG, Srinivasa K, Bock HL, Hoet B. Immunogenicity of HBV vaccine during stated shelf-life. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 876-82.
90. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Tang JR, Hsu HY, Lin HH. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796.
91. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. 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.
92. Koff RS. Cost-effectiveness of combined interferon and ribavirin versus interferon alone. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 827.
93. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; (Suppl 8): S69.

94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 563.
95. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 996.
96. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of hepatitis B vaccine that does not contain thimerosal as a preservative. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:780.
97. Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001; 34: 372.
98. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzmann H, Hofer M, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: Comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001; 19: 2055.
99. Blatter M, Joines R, Resinger K, Bruguera M, Bayas JM, Vilella A. An open, randomized controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of SmithKline Beecham Biologicals' combined hepatitis A/hepatitis B (Twinrix®) vaccine in adults (abstract 1629). In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999. 394.
100. Abraham B, Parenti D. Antibody production in response to hepatitis B surface antigen in a combination hepatitis A/Hepatitis B vaccine (letter). *J Infect Dis* 2000; 182: 1005-6.
101. Betancourt AA, Delgado CA, Estevez ZC, Martinez JC, Rios GV. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 394.
102. US. Preventive services task force. Screening for hepatitis B infection. Recommendation statement agency for healthcare research and quality. Rockville, MD: 2004. Available at: www.ahr.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm
103. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857.
104. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995; 274: 1201.
105. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740.
106. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004790.

107. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099.
108. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Schaasberg W, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1: 921.
109. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, Chumdermpadetsuk S, Sentrakul P, Safary A. et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA* 1989; 261: 3278-81.
110. Centers for Disease Control (CDC). Pilot study of a household survey to determine HIV seroprevalence. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40: 1.
111. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Hepatitis B vaccine. 2006. Available at: www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.html.
112. Immunization, Vaccines and Biologicals. Immunization surveillance, assessment and monitoring. 2009. Available at: www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html.
113. Mahoney FJ. Update on diagnosis management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 35 1.
114. Kane MA. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. *Vaccine* 1998; 16: S104-S8.
115. World Health Organization. Inter-country Workshop on Prevention and Control of Viral Hepatitis. Cairo, Egypt, WHO Regional Office, EMRO. 16-20 April, 1995.
116. Mansour E, Baron ER, The expanded programme on immunization in Egypt 1984-1994 Cairo: Ministry of Health, Child Survival Project, 1995. XXVIII.
117. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Strine TW, Barker LE, Luman ET, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR* 2005; 54: 1.
118. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl 1): 570.
119. Shaw FE, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425.
120. Wistrom J, Ahlm C. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999; 17: 2162.
121. Middleman AB1, Kozinetz CA, Robertson LM, DuRant RH, Emans SJ. The effect of late doses on the achievement of seroprotection and antibody titer levels with hepatitis B immunization among adolescents. *Pediatrics* 2001; 107: 1065-6.
122. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC, Walcher JR, Thoms ML, Margolis HS, et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999; 103: 1243.

123. Heron LG, Chant KG, Jalaludin BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine* 2002; 20: 3472.
124. Saito K. Introductory remark of Dr. Rokuzo Kobayashi's achievements. *Keio J Med* 2002; 51(Suppl 2): 2.
125. 2005. Available at: www.cdc.gov/nip/ouublications/VIS/vis-heP-b.Pdf.
126. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209.
127. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prey Med* 1998; 15: 73.
128. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1041.
129. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 356.
130. Liao SS, Li RC, Li H, Vogel W, Konig P. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: A 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661.
131. Lin HH, Wang LY, Hu CT, Huang SC, Huang LC, Lin SS, et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: Sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003; 69: 471.
132. Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wu TC, Kong MS, Cheng CC, et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Chin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 941.
133. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005; 142: 333.
134. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379-84.
135. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MIII, Ni VII, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004; 40: 1415.
136. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 881.
137. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang NIH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis* 2008; 197: 1419.

138. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, Parkinson AJ, Harpster AP, Hadler SC, et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989; 261: 2362.
139. West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 745.
140. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355: 56 1.
141. World Health Organization. Egypt reported immunization coverage. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2011 global summary. Available at: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tscoverag_ebycountry.cfm?C=EGY.
142. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are boosters needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
143. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. Vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Hot Top Vir Hep* 2007; 5: 7-12.
144. Ghosh N, Mannan MA, Monjur F, Rizwan F, Salim AF. Escalated regimen of hepatitis B vaccine in childhood hematological malignancies while on chemotherapy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 555-61.
145. Koltan S, Koltan A, Wysocki M, Debski R, Styczynski J. Anti-HBs profiles in children treated for neoplastic disease who had been vaccinated against hepatitis postnatally or as infants. *J of Hosp Inf* 2005; 60: 73-7.
146. Mat O, Mestrez F, Beauwens R, Muniz-Martinez MC, Dhaene M. Primary high-dose intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis: Cost- effectiveness evaluation at 2 years. *Hemodial Internat* 2006; 10: 49-55.
147. Yetgin S, Tavit B, Aytac S, Kuskonmaz B, Kanra G. Unexpected protection from infection by two booster hepatitis B vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2007; 31: 493-6.
148. Styczynski J, Wysocki M, Koltan S, Kurylak A. A nine-year 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.
149. American Academy of Pediatrics. Immunocompromised children. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. USA: American Academy of Pediatrics, 2000. 56-64.
150. Elchazly Y. Evaluation of long term immunogenicity of hepatitis B vaccine in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Alexandria. Department of pediatric, University of Alexandria.
151. World Health Organization. Hepatitis B. WHO 2002. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html>.
152. Alter MJ. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 39-46.

153. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, (ed). *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001. 2923-69.
154. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, (eds). *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001. 2971-3036.
155. Viral Hepatitis Prevention Board. The clock is running: deadline for integrating hepatitis B vaccinations into all national immunization programmes. 1996. Available at: http://www.vhpb.org/Default.asp?navItem=noFrame&url=http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Fact_sheets/vhfs1.html.
156. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). 1991. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/v40rr13.htm>.
157. Teshale EH. Infectious Diseases Related To Travel, Hepatitis B. In: Brunette GW, Kozarsky PE, Magill AJ, Whatley AD (eds). *The yellow book, Centers for Disease Control and Prevention Health Information for International Travelers*. Oxford: Oxford University Press, 2012. Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>.
158. Hall AJ. Boosters for hepatitis B vaccination? Need for an evidence based policy. *Hepatology* 2010; 51: 1485-6.
159. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712.
160. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepat* 2006; 43: 209-20.
161. Viana SS, Araujo GS, Faro GB, da Cruz-Silva LL, Araújo-Melo CA, Cipolotti R. Antibody responses to Hepatitis B and Measles-Mumps-Rubella vaccines in children who received chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34: 275-9.
162. Baytan B, Gunes AM, Gunay U. Efficacy of primary hepatitis B immunization in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2008; 45: 265-70.
163. Volc SM, Almeida MT, Abadi Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Urganci N, et al. Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer. *Ann Saudi Med* 2011; 31: 573-6.
164. Mokhles M, El-Ashry R, Sedky M, Emara N, Rasheed M, EL-Wassef M, et al. Long Term Efficacy of Hepatitis B Vaccine among High Risk Multiple Blood Transfusion Children in Egypt. *J Appl Sci Res* 2009; 5: 2504-10.
165. Celkan T, Apak H, Ozkan A, Bas V, Karaman S, Yuksel L, Yildiz I. Hepatitis B Infection Serologies and Vaccination Response in ALL Patients after Treatment. *Turk J Immunol* 2005; 10: 19-22.

166. Shatat H, Kotkat A, Farghaly A, Omar S, Zayton S. A study of hepatitis B vaccine efficacy 10 years after compulsory vaccination in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc* 2005; 80: 495-508.
167. El-Sawy IH, Mohamed ON. Long-term immunogenicity and efficacy of a recombinant hepatitis B vaccine in Egyptian children. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 922-32.
168. Shaaban FA, Hassanin AI, Samy SM, Salama SI, Said ZN. Long-term immunity to hepatitis B among a sample of fully vaccinated children in Cairo, Egypt. *East Mediter Health J* 2007; 13: 750-7.
169. El-Sayed B, El-Guindi M, El-Shaarawy A, Salama E, Sobhy G. Long-term Immunogenicity of Hepatitis B Vaccination in children. *ZJOHS* 2009; 2: 17-28.
170. El-desouky A, Mosaad Y, Zakria Y, Hamdya S. Protective immunity after hepatitis B vaccination. *Arab J of Gastr* 2009; 10: 68-71.
171. But DYK, Lai CL, Lim WL, Fung J, HoWong DK, Yuen MF. Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: Final report. *Vaccine* 2008; 26: 6587-91
172. Ayerbe MC, Perez-Rivilla A. ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 150-6.
173. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996; 14: 1503-5.
174. Duval B, Gîlca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 213-8.
175. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, Chen PJ, Chang MH, Chang LY, et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis* 2008; 197: 1419-26.
176. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004; 40: 1415-20.
177. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999; 179: 489-92.
178. Jafarzadeh A, Montazerifar SJ. Persistence of anti-HBs antibody and immunological memory in children vaccinated with hepatitis B vaccine at birth. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18: 4-9.
179. John TJ, Cooksley G. Steering Committee for the Prevention and Control of Infectious Diseases in Asia. Hepatitis B vaccine boosters: is there a clinical need in high endemicity populations? *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 5-10.
180. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009; 200: 1390-6.

181. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796-800.
182. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 650-5.
183. Samandari T, Fiore AE, Negus S, Williams JL, Kuhnert W, McMahon BJ, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. *Pediatrics* 2007; 120: 373-81.
184. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 68-75.
185. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Hobzova L, Tichy P, Kuriyakose S, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007; 25: 6958-64.
186. Kao JH, Chen DS. Hepatitis B vaccination: to boost or not to boost? *Lancet* 2005; 366: 1337-8.
187. Chinchai T, Chirathaworn C, Praianantathavorn K, Theamboonlers A, Hutagalung Y, Bock PH, et al. Long-term humoral and cellular immune response to hepatitis B vaccine in highrisk children 18-20 years after neonatal immunization. *Viral Immunol* 2009; 22: 125-30.
188. Van der Sande MA, Waight P, Mendy M, Rayco-Solon P, Hutt P, Fulford T, et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *J Infect Dis* 2006; 193: 1528-35.
189. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325: 569.
190. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population: results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674-7.
191. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 157-63.
192. Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999; 29: 924-7.
193. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366: 1379-84.
194. Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 941-5.

195. Lai CL, Wong BCY, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepat* 1993; 18: 763-7.
196. Lin HH, Wang LY, Hu CT, Huang SC, Huang LC, Lin SS, et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003; 69: 471-4.
197. Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli ME, Pol S. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011; 29: 2846-9.
198. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999; 6: 135-9.
199. Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 813-8.
200. Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, et al. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002; 325: 569.
201. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 157-63.
202. Afifi SS, Mahran MH, Said ZN, Salama II, El Khayat H. Serum Level of Anti-hepatitis B Surface Antigen among Newborns and Fully Vaccinated Infants and Children Aged 6 to 11 Years. *Austr J Bas Appl Sci* 2009; 3: 3239-45.
203. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine -- do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1-6.
204. Banatvala JE, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000; 19: 877-85.
205. Fitzsimons D, François G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine* 2005; 23: 4158-66.
206. Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Immunization Schedules for Children 0 through 18 Years of Age. ACIP Meeting, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct11/Child-Adolescent-Immunization.pdf>.

الملخص العربي

يمثل سرطان الدم نحو ثلث اجمالى حالات السرطان فى مرحلة الطفولة ويعد سرطان الدم الحاد الأكثر انتشارا فى هذه المرحلة حيث يمثل ٩٧% من حالات سرطان الدم و يشكل سرطان الدم الليمفاوى الحاد ٧٥% منها. يعتمد نوع سرطان الدم الليمفاوى الحاد على مرحلة تمايز الخلايا الليمفاوية التى يحدث عندها الحدث السرطاني.

التحسن فى نتائج العلاج وزيادة فرص شفاء الأطفال مصابي سرطان الدم الليمفاوي الحاد، وجهت الاهتمام والتركيز على المضاعفات المتأخرة للعلاج الكيميائي. فقد لوحظ حدوث تأثير قصير وطويل المدى فى الجهاز المناعى عند هؤلاء الأطفال بعد انتهائهم من العلاج. و عندئذ تبدو كل أسلحة جهاز المناعة متأثرة فى هؤلاء الأطفال تاركة إياهم معرضين لخطر الإصابة الجرثومية والفيروسية .

إن فقدان الكلي أو الجزئي للأجسام المضادة الواقية من الأمراض القابلة للمنع باللقاح يجعل الأطفال المصابين بسرطان الدم (خاصة صغار السن منهم) أكثر عرضة للإصابة بالعدوى المختلفة عن الأطفال الأصحاء.

إن عدوى التهاب الكبدى الفيروسي (ب) تحدث فى مختلف أنحاء العالم، وتعتبر سببا هاما لكل من الالتهاب الكبدى الفيروسي الحاد والمزمن. أصيب بالفيروس حوالي ٢ بليون شخص حول العالم، منهم ٣٥٠ مليون شخص يعيشون مع المرض فى صورته المزمنة وتعتبر مصر من البلاد متوسطة التوطن بالنسبة لفيروس الالتهاب الكبدى (ب) حيث أن معدل الانتشار بها ما بين ٨.٢%.

إن الطرق الرئيسية للعدوى بالفيروس تتمثل فى: الانتقال الرأسي (ما حول الولادة) أو الانتقال الأفقي عند الاتصال بالأشخاص المصابين أو الاتصال الجنسي، وأيضا من خلال التعرض للدم أو سوائل الجسم الأخرى الحاملة للعدوى عن طريق الحقن أو ملامسة الجلد أو الأغشية المخاطية.

التهاب الكبد يمكن أن يظهر إكلينيكيًا فى صورتين: إما حادة أو مزمنة. يعرف التهاب الكبد الوبائي (ب) بأنه "مزمّن" عندما يستمر المرض على الأقل ٦ أشهر.

يعتبر حديثو الولادة والأطفال هم الأكثر عرضة للمضاعفات والتحويلات المزمنة للمرض. لذلك فإن وقاية حديثي الولادة والأطفال من انتقال العدوى إليهم يعتبر أولوية عليا. إن التحصين باستخدام لقاح الالتهاب الكبدى الفيروسي (ب) هو أكثر الطرق فاعلية لمنع الإصابة بالفيروس، لذا يعتبر دمج اللقاح فى جداول التطعيم الإجبارية للأطفال خطوة حاسمة لمنع انتقال العدوى إليهم.

إن اللقاحات المدمجة للالتهاب الكبدى الفيروسي (ب) (recombinant HB vaccine) تعتبر مولدات عالية للمناعة، وذلك لتوفيرها الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس (ب) بما يساوى أو يتجاوز ١٠ مللى وحدة دولية/مل ($\geq 10\text{mIU/mL}$) وهى الدرجة التى تعطي مناعة فى أكثر من ٩٥% من الأطفال الأصحاء.

لقد ثبت أنه عقب التحصين الأولي الناجح تكون هناك استجابة ممتازة وطويلة الأمد. وحتى فى الحالات التى لم تصل فيها نسبة الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس (ب) للمستوى الواقى (١٠ مللى وحدة دولية/مل) وجد أن معظم الأطفال أصبحوا يتمتعون بتحسين ضد العدوى بالفيروس. وذلك لوجود مناعة طويلة الأمد تشتق من الذاكرة المناعية الخلوية التى تفوق وتستمر لفترة أطول من الاستجابة المناعية الخلطية، وتظل فعالة حتى بعد اختفاء الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس (ب) من الدم.

عند مرضى السرطان، قد تكون عدوى فيروس الالتهاب الكبدى (ب) مكتسبة من المجتمع، خاصة فى المناطق ذات معدلات الانتشار العالية للمرض، ولكنها عادة ما تحدث بسبب التعرض للفيروس أثناء العلاج. و غالبا ما يتفاقم مسار المرض بشدة. علاوة على ذلك فإن هؤلاء المرضى معرضون لخطر إعادة تنشيط الفيروسات وخاصة بعد نهاية العلاج.

إن المناعة ضد فيروس التهاب الكبدى الوبائي (ب) تتأثر بشكل ملحوظ بالعلاج الكيميائي، ولكن حتى يومنا هذا لا تتوفر لدينا معلومات كافية عن قوة ومدى الذاكرة المناعية لدى هؤلاء المرضى.

لقد أجريت هذه الدراسة بهدف تقييم مدى كفاءة إعادة التطعيم ضد الالتهاب الكبدى (ب) لدى الأطفال غير المحصنين الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوى الحاد وتحديد العوامل التى تؤثر على نسبة الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس (ب) (anti-HBs titer) فى هؤلاء الأطفال .

وقد أجريت هذه الدراسة على ٢٥ طفلاً غير محصن تم علاجهم من سرطان الدم الليمفاوي الحاد ويترددون على عيادة أمراض الدم بمستشفى الأطفال الجامعي بالإسكندرية، تراوحت أعمارهم بين ١٧.١٧ إلى ١٧.٠٨ سنة بمتوسط قدره ١٢.٩٩ سنة، من بينهم ١٤ ذكراً و ١١ أنثى. وكذلك تم إدراج ٥٠ من الأطفال الأصحاء كمجموعة مقارنة تراوحت أعمارهم من سبع إلى ١٧ سنة بمتوسط عمر قدره ١٢ سنة ومنهم ٢٢ ذكراً و ٢٨ أنثى.

وقد تم تطعيم كل الأطفال الخاضعين للدراسة بثلاث جرعات من لقاح الالتهاب الكبدي الوبائي (ب) من قبل بحسب جدول التطعيم الإلزامي المعتمد من وزارة الصحة المصرية (عند ٢ و ٤ و ٦ أشهر من العمر). كما تم أخذ التاريخ الكامل منهم بما في ذلك البيانات الشخصية وتاريخ التطعيم واحتمالية التعرض للفيروس سابقاً والبيانات المتعلقة بتشخيص سرطان الدم ووجود أى عامل قد يؤثر على المناعة. حالات اللوكيميا فقط من المعروف أنها غير محصنة ضد التهاب الكبد اعطيت ٣ جرعات من لقاح الالتهاب الكبدي الوبائي (ب) (Engerix B) نصف مل عضلي (عند ٠ و ١ و ٢ أشهر). وقد خضعوا جميعاً للفحص الإكلينيكي خاصة دلالات الانتكاس ودلائل الالتهاب الكبدي. ثم تم إجراء الفحص المختبري والتي شملت: الأجسام المضادة للمستضد السطحي الفيروسي الكبدي (ب) ، وأظهرت الدراسة أن نحو ٤ من الأطفال (١٦%) الذين أكلوا العلاج الكيميائي لسرطان الدم الليمفاوي الحاد غير محصنين ضد الالتهاب الكبدي الوبائي (ب) أى أن الأجسام المضادة للمستضد السطحي الفيروسي الكبدي (ب) أقل من ١٠ مللى وحدة دولية/مل (ليس لديهم حماية)، بينما وجد ٢١ طفلاً (٨٤%) من العينة البحثية لديهم أكثر من ١٠ مللى وحدة دولية/مل من الأجسام المضادة (لديهم حماية). وكان متوسط الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس (١٤٥.٣٩ مللى وحدة دولية/مل).

فى مجمل ال ٧٥ طفلاً الذين أجريت عليهم الدراسة كان هناك (٧٧.٣%) منهم يمتلكوا حماية ضد الفيروس بينما (٢٢.٧%) منهم لم يكن لديهم حماية. لم يكن هناك فرق ذات دلالة إحصائية بين الأطفال الأصحاء و الأطفال السابق علاجهم من سرطان الدم فيما يتعلق بالسن والجنس. وقد كان عدد اكبر من الأطفال المحصنين في الأطفال

الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوي الحاد وأعيد لهم التطعيم عن الأطفال الأصحاء لكن الفرق لم يصل للأهمية الإحصائية. وقد وجد أن متوسط الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس ب اعلي لدي الأطفال الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوي الحاد وان الفارق قد وصل للأهمية الإحصائية.

فيما يتعلق باستجابة الأطفال الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوي الحاد لإعادة التطعيم فان فقد وجد إن ٤ أطفال (١٦%) غير مستجيبين (أى أن الأجسام المضادة أقل من ١٠ مللى وحدة دولية/مل) و ٦ (٢٤%) لديهم ضعف استجابة (أى ان الأجسام المضادة ١٠ - ١٠٠ مللى وحدة دولية/مل) و ١٥ (٦٠%) لديهم استجابة جيدة لإعادة التطعيم.

أسفرت هذه الدراسة عن إن إعادة التطعيم ضد الالتهاب الكبدي الوبائي ب للأطفال غير المحصنين الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوي الحاد أدى إلي تحسين حالتهم المناعية لتصل الي تلك التي لدي نظائرهم الطبيعيين بمستوي اعلي من متوسط الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس الكبدي (ب) وصل للأهمية الإحصائية.

وقد وجد ارتباط سلبي بين فترة ما بعد العلاج الكيميائي و مستوى الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس ولكنها لم تصل لدلالة الإحصائية.

متوسط عمر الأطفال عند تشخيصهم بمرض سرطان الدم كان أعلى قليلاً في الأطفال المحصنين ضد الفيروس بالمقارنة بالأطفال غير المحصنين ضده. وكذلك هناك ارتباط سلبي بين السن عند التشخيص ومستوى الأجسام المضادة.

على صعيد آخر لم يكن هناك أثر للجنس أو نوع سرطان الدم الليمفاوي أو البروتوكول المتبع فى علاجه على مستوى الأجسام المضادة للمستضد السطحي للفيروس. كذلك لم يؤثر عدد وحدات الدم المنقولة للمريض خلال فترة علاجه فى حالته المناعية ضد مرض الالتهاب الكبدي الوبائي (ب)، على الرغم من أنه لوحظ أن عددا أكبر من المرضى المحصنين قد تلقوا عشر وحدات من الدم أو مشتقاته أثناء العلاج.

أما فى الأطفال الأصحاء (مجموعة المقارنة) كان متوسط الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس (ب) ٨٥.٧٤ مللى وحدة دولية/مل، ووجد أن ٧٤% من هؤلاء الأطفال لديهم مناعة ضد فيروس (ب) (أى أن الأجسام المضادة للمستضد السطحي لفيروس الكبدي (ب) أكثر من ١٠ مللى وحدة دولية/مل) بينما تبلغ نسبة من ليس لديهم حماية ضد الفيروس ٢٦% فقط (الأجسام المضادة أقل من ١٠ مللى وحدة دولية/مل).

الأطفال الذين ليس لديهم حماية كانوا أكبر سناً بصورة ملحوظة من الذين لديهم حماية ضد الفيروس. ووجد ارتباط عكسي ملحوظ بين السن ومستوى الأجسام المضادة لفيروس (ب) بينما لم يكن جنس الأطفال ذات تأثير على وجود الحماية ضد الفيروس. المضادة للمستضد السطحي.

دراسة المناعة للجرعة المنشطة للقاح الإلتهاب الكبدي الوبائي ب عند الأطفال غير
الممنعين الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوى الحاد

رسالة علمية

مقدمة إلى كلية الطب- جامعة الإسكندرية
إستيفاء للدراسات المقررة للحصول على درجة

الماجستير

فى

طب الأطفال

مقدمة من

شيماء صالح الصاوي إسماعيل
بكالوريوس الطب والجراحة - جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٥

دراسة المناعة للجرعة المنشطة للقاح الإلتهاب الكبدي الوبائي ب عند الأطفال غير
الممنعين الذين عولجوا من سرطان الدم الليمفاوى الحاد

مقدمة من

شيماء صالح الصاوي إسماعيل
بكالوريوس الطب والجراحة - جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٥

للحصول على درجة

الماجستير

فى

طب الأطفال

موافقون

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د./ مصطفى أحمد سعيد سلامة
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د./ محمد نجيب مسعود
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب
جامعة الإسكندرية

أ.د / نادية على صادق
أستاذ أمراض الدم
معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية

لجنة الإشراف

أ. د. / مصطفى أحمد سعيد سلامه

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

أ. د. / هدى محمد أبو الفتوح حساب

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

أ. د. / وسام محمد الجندي

أستاذ الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية

كلية الطب

جامعة الإسكندرية