

## Fırat Tıp Merkezine getirilen olgularda hepatit B enfeksiyonunun dikey geçişinin önlenmesinde immünoprofilaksinin rolü

### *The role of immunoprophylaxis in prevention of vertical transmission of hepatitis B infection in cases who were admitted to Fırat Medical Center*

Yaşar Doğan, A. Denizmen Aygün, Saadet Akarsu, Erdal Yılmaz, Nimet Kabakuş

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif annelerden doğan çocuklara uygulanacak aşılanmanın etkinliği araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan annelerden doğan olgular çalışmaya alındı. Olguların doğum sonrası göbek kordundan, ya da yüzeysel venlerinden hepatit göstergeleri için kan örneği alındıktan sonra tüm olgulara ilk 12 saat içinde, rekombinan hepatit B İmmünoglobulin (HBIG) ve rekombinan hepatit B aşısı kas içi yapıldı. Hepatit B aşısı 1, 2 ve 12. aylarda olmak üzere üç doz daha yapıldı. Her aşılamadan bir ay sonra çocuklardan kan örneği alınarak dört kez anti-HBs düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya HBsAg pozitif anneden doğan 50 olgu alındı. Olguların 33'ü (%66) kız, 17'si (%34) erkek idi. İlk aşılamadan sonra olguların %80'inde koruyucu düzeyde anti-HBs gelişirken, bu oran kızlarda %87,8, erkeklerde %52,9 olarak oluştu. Bebeklerin ikinci doz aşıları yapıldıktan bir ay sonra bakılan anti-HBs düzeylerinde %98 oranında korunma sağlanırken sadece bir erkek çocukta ikinci doz aşından sonra bile anti-HBs negatif idi. Üçüncü doz aşılamadan sonra tüm hastalarda koruyucu düzeyde anti-HBs pozitifliği saptandı. Dördüncü doz aşılamadan sonra en düşük antikor titresini 38 mIU/ml iken, en yüksek titre 1257 mIU/ml olarak saptandı. Bebeklerin birinci ile ikinci, ikinci ile üçüncü ve üçüncü ile dördüncü doz ortalama anti-HBs antikor düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,000$ ). Dört aşılamadan sonra kızlardaki anti-HBs düzeyleri ortalamaları erkeklerden yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

**Çıkanmlar:** Hamile olan tüm kadınlar HBsAg açısından araştırılmalıdır. Yenidoğanda hepatit B serolojisi ne olursa olsun, HBsAg (+) olan gebelerden doğan yenidoğanların doğum sonrası erken dönemde aşılama ile hepatit B enfeksiyonunun dikey geçişi önemli ölçüde engellenir. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 70-3*)

**Anahtar kelimeler:** Aşı, hepatit B, immünbağışıklama, perinatal geçiş, yenidoğan

#### Summary

**Aim:** This study aims to reveal the efficiency of immunoprophylaxis and Hepatitis B vaccine administration program applied on babies born from mothers with positive Hepatitis B surface antigen (HBsAg).

**Material and Method:** Cases born from mothers with positive Hepatitis B surface antigen were included in the study. After blood samples were taken from the navel cord or a surface vein soon after birth for hepatitis indicators, recombinant hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) and recombinant hepatitis B vaccine were administered intramuscularly to all cases during the first 12 hours. 3 additional doses of Hepatitis B vaccine were administered on the 1st, 2nd and 12th months. Blood samples were taken 1 month after each administration, and the anti-HBs titer levels were examined for 4 times.

**Results:** 50 cases born from HBsAg positive mothers were included in the study. 33 (66%) percent of the cases were females and 17 (34%) were males. Protective levels of anti HBs appeared in 80% of cases after the first administration, (87.8% in females and 52.9% in males). While 98% prevention was ensured in anti-HBs levels of babies examined after one month following their second vaccination dose, anti-HBs was negative in only one boy even after the second dose of vaccine. After the third dose, positive anti-HBs has been detected in protective levels in all patients. While the lowest antibody titer after the fourth dose was 38 mIU/ml, the highest titer was 1257 mIU/ml. Differences in mean anti-HBs titers of babies between the first and the second, the second and the third, the third and the fourth doses were founded statistically significant ( $p < 0.000$ ). Mean anti-HBs titers after the fourth administrations were higher in girls compared to boys, however this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** All pregnant women must be tested routinely for HBsAg. Immunoprophylaxis and vaccination of the newborns born to mothers who are HBsAg (+) in the early postpartum period significantly prevent vertical transmission of Hepatitis B virus infection, independent from the serology of hepatitis B in newborns. (*Turk Arch Ped 2007; 42: 70-3*)

**Key words:** Hepatitis B, immunoprophylaxis, newborn, perinatal transmission, vaccine

## Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyada yaklaşık olarak 350-400 milyon insanın kronik olarak enfekte olduğu yaygın bulaşıcı bir hastalıktır (1). Enfeksiyonun çocuklardaki önemli bulaş yollarından biri hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitif anneden çocuğa dikey (perinatal) bulaştır. Perinatal bulaş ya intrauterin dönemde, ya da bulaşın daha sık olduğu doğum anında kan veya kanla bulaşmış vücut sıvıları yoluyla olmaktadır (2,3).

Enfeksiyonun çocuklarda kronikleşmesinin en önemli risk etmenlerinden biri annede hepatit-B-e antijen (HBeAg) pozitifliğinin olmasıdır, böyle bir durumda enfeksiyonun çocuklarda %70-90 oranında kronikleşmeye neden olduğu bilinmektedir (4,5). Hepatit B enfeksiyonunda hastalık ve ölüm oranının yüksek olması, yeterli tedavinin olmaması, etkin ve güvenilir aşıların varlığı korumayı ön plana çıkarmaktadır (6,7). Bu çalışmanın amacı HBsAg pozitif gebe kadınlardan doğan çocuklara uygulanacak immünoprofilaksi ile birlikte dört dozluk aşılanmanın erken ve geç dönem sonuçlarını gözden geçirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde prenatal izlem sırasında HBsAg pozitif olarak saptanan gebelerden doğacak çocuklar üzerinde planlandı. Kadın hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran gebe kadınlarda doğum öncesi izlem sırasında HBV göstergelerinden HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc çalışıldı. HBsAg pozitifliği tespit edilen gebeler gebeliklerinin son dönemine kadar izlendi ve bunlardan diğer HBV göstergeleri (HBeAg, anti-HBe ve anti HBc IgM) ile beraber anti-delta ve anti-HCV'de araştırıldı. Çalışmaya alınan kişilerin adı, soyadı, yaşı, adres ve telefon numaraları kaydedildi. Kronik HBsAg taşıyıcısı olduğu kesinleşen gebelerin doğan çocuklarının ya göbek kordonundan ya da doğum sonrası hemen yüzeysel venlerinden hepatit göstergeleri için kan örneği alındı. Çocukların ağırlık, boy, baş çevreleri, cinsiyetleri ve doğum şekilleri kaydedildi. Tüm çocuklara ilk 12 saat içinde, rekombinans HBIG (Hepuman) 0,5 ml ve PreS ve PreS2 antijeni içeren rekombinan hepatit B aşısı (HBVac) 20 mg olarak ayrı bacaklara kas içi yapıldı. Hepatit B aşısı 1, 2 ve 12. aylarda olmak üzere üç

kez tekrarlandı. Ayrıca her aşılama bir ay sonra çocukların kan örneği alınarak dört kez anti-HBsAg düzeylerine bakıldı. ELİSA >10 mIU/ml üzerindeki değerler koruyucu düzeyde antikor düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme için student-t testi kullanıldı, p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma süresince hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için başvuran ve gebeliği döneminde takip edilmiş 2000 gebe kadında, hepatit göstergeler çalışılmış ve bunların 56'sında (%2.8) HBsAg pozitifliği saptanmıştır. HBsAg pozitifliği saptanan altı gebeden birinin doğum sonrası başka bir ile gitmesi, diğer beşinin ise doğum sonrası ilk doz aşısı ve HBIG'leri yapıldıktan sonra 1, 2 ve 12. aydaki aşılamaları için gelmemeleri nedeni ile çalışmadan çıkarılmış ve çalışmaya düzenli takipleri yapılan 50 olgu alınmıştır. HBsAg pozitif olan gebe annelerin tümünde anti-HBs ve anti-HBcIgM negatif olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan 50 olgunun annelerindeki HBeAg pozitifliği %8 (4 kişi) iken, anti-HBe pozitifliği %82 (41 kişi) oranındaydı. Beş olguda ise hem HBeAg hem de anti-HBe negatif idi. Ayrıca bu gebelerin tümünde HCV ve HDV virüsüne yönelik olarak yapılan testler negatif olarak saptandı.

Tüm gebelikler zamanında olmak üzere, 46'sında (%92) normal vajinal yol (NVY), 4'ünde (%8) ise sezaryen (C/S) ile doğum gerçekleşti. Doğan bebeklerin 33'ü (%66) kız, 17'si (%34) erkek idi. Doğum sonrası immünizasyon ve aşılama yapılmadan önce bebeklerin kordon kanından veya yüzeysel venlerinden alınan kanların çalışılması sonucu üç bebekte (%6) HBsAg pozitifliği saptanırken 47 bebekte HBsAg negatif idi. Doğumda HBsAg pozitif olarak saptanan bebeklerin hepsinin cinsiyeti kız idi ve hepsi NVY ile doğmuşlardı, ayrıca her üç bebeğin annesinde de HBeAg negatif idi (Tablo 1).

Doğumdan sonra HBsAg pozitifliği saptanan her üç bebekte birlikte tüm bebeklerde bir ay sonra bakılan HBsAg negatif idi. İlk aşılama sonrası bebeklerin %80'inde koruyucu düzeyde anti-HBs gelişirken, bu oran kızlarda %87,8, erkeklerde %52,9 olarak oluştu. Bir bebekte anti-HBs pozitif olmasına karşın koruyucu düzeyde değildi (9 mIU/ml) (Tablo 2).

Tablo 1. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerin doğum şekli, cinsiyet ve doğum sonrası hepatit göstergelerinin dağılımı

Doğum Şekli	Erkek		Kız		Toplam	
	NKVY	C/S	NKVY	C/S	NKVY	C/S
HbsAg (+)	0(%0)	0(%0)	3(%6)	0(%0)	3(%6)	0(%0)
HbsAg (-)	13(%26)	4(%8)	30(%60)	0(%0)	43(%86)	4(%8)
Anne HBeAg (+)	1(%2)	1(%2)	2(%4)	0(%0)	3(%6)	1(%2)
Anne HBeAg (-)	12(%24)	3(%6)	31(%62)	0(%0)	43(%86)	3(%6)

NKVY: Normal kendiliğinden vajinal yol, C/S: Sezaryen

Bebeklerin ikinci doz aşıları yapıldıktan bir ay sonra bakılan anti-HBs düzeylerinde %98 oranında korunma sağlanırken sadece bir erkek çocukta ikinci doz aşından sonra bile anti-HBs negatif idi. Hastaların üçüncü doz aşıları yapıldıktan sonraki üçüncü ayda tüm hastalarda korunma sağlanmıştı. Dördüncü doz aşılama sonrası en düşük antikör titresi 38 mIU/ml iken, en yüksek düzey 1257 mIU/ml olarak saptandı. Korunma düzeyi ile ilgili bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bebeklerin birinci ile ikinci, ikinci ile üçüncü ve üçüncü ile dördüncü doz ortalama anti-HBs antikör düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,00$ ) (Tablo 3).

Ortalama anti-HBs düzeyleri arasındaki fark kızlarda; birinci ile ikinci, ikinci ile üçüncü ve üçüncü ile dördüncü dozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,00$ ), erkeklerde ise; birinci ile ikinci doz arasındaki fark  $p>0,05$  olarak bulunurken, ikinci ile üçüncü doz düzeyleri arasında  $p<0,05$ , üçüncü ve dördüncü dozlar arasındaki fark ise  $p<0,01$  olarak saptandı. Doğumdan sonra 1,2 ve 12. aylarda yapılan her dört aşılama sonrası kızlardaki anti-HBs ortalamaları erkeklerden yüksekti (Şekil 1). Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Bu çalışmada 0, 1 ve 12. aylarda yapılan aşılamalarından sonra her hangi bir yan etki gözlemedik. İkinci ayda hepatit B aşısı ile birlikte difteri, boğmaca, tetanoz (DBT) ve oral Poliyo aşıları yapılan bebeklerin ikisinde (%4) ateş, üçünde (%6) ise huzursuzluk saptandı. Görülen bu ateş ve huzursuzluk yakınmaları hepatit B aşısı ile eş zamanlı yapılan diğer aşılarla bağlandı.

Anti-HBs titre düzeyi	1.*	2.*	3.*	4.*
0-10 mIU/ml (Koruma yok)	10	1	0	0
10-100mIU/ml (zayıf koruma)	27	33	8	1
100-1000mIU/ml (yeterli koruma)	13	16	42	48
>1000 mIU/ml (yüksek koruma)	0	0	0	1

\*aşılama sonrası olgu sayısı

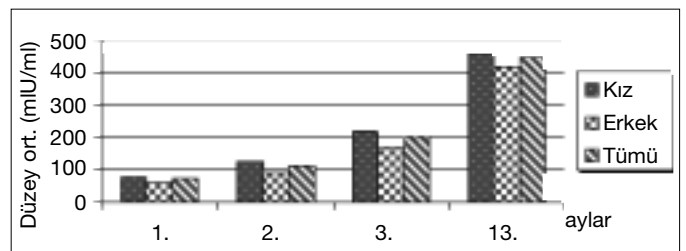
HB aşısı Dozlar	Erkek n=17	Kızlar n=33	Tüm bebekler n=50
1. doz	59,41±93,57*	74,78±88,54	69,56± 89,62
2. doz	89,41±73,09	123,48±115,56	111,90±103,60
3. doz	164,82±95,65	217,03±136,25	199,28±125,44
4. doz	415,35±311,04	458,81±241,97	444,04±265,07
1.-2. doz	$p>0,05$	$p<0,000$	$p<0,000$
2.-3. doz	$p<0,05$	$p<0,000$	$p<0,000$
3.-4. doz	$p<0,01$	$p<0,000$	$p<0,000$

\*Değerler ort ± SS olarak verilmiştir

## Tartışma

Hepatit B enfeksiyonunun özellikle orta ve yüksek endemik bölgelerdeki bulaşma yollarından biri perinatal bulaşmadır, erken perinatal bulaşma yüksek oranda HBV taşıyıcılığına neden olduğundan çok önemlidir. Perinatal bulaşma, genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonra HBV ile enfekte anneye ait sıvıların bebeğe teması sonucu olur. Bu olgularda doğum öncesi dönemdeki bulaşma ise seyrek (8).

HBsAg ve HBeAg pozitif annelerden doğan çocukların enfekte olma sıklığının %70-90, kronikleşmenin %90; HBeAg negatif annelerden doğan çocukların enfekte olma sıklığının %10-40, kronikleşmenin %40-70 olması perinatal bulaşmada HBeAg pozitifliğinin riski arttıran bir etken olduğu görülmektedir (8). Lo ve ark. (9), yüksek endemik bölge olarak kabul edilen Taiwan'da, HBsAg pozitifliği saptanan kadınların %42,2'sinde HBeAg'yi pozitif bulmuşlar. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda gebe kadınlardaki HBsAg pozitiflik oranı %5,3 ile %7,04 arasında değişirken bu olgulardaki HBeAg pozitiflik oranları %0 ile %19,35 arasında değişmektedir (10-12). Çalışmamızda gebe kadınlardaki HBsAg pozitiflik oranı %2,8 bulunurken bu olgulardaki HBeAg pozitiflik oranını %8 olarak saptadık. Çalışmamızdaki HBsAg pozitiflik oranının diğer çalışmalara göre az olmasının nedeninin çalışmanın sadece üçüncü basamak olan bir sağlık kuruluşunda yapılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yenidoğanlarda doğum öncesi bulaşma olasılığı %5-10 arasında değişmektedir (13). Doğum öncesi bulaşmanın olduğu olgularda doğum sonrası immünoprofilaksi bazen yetersiz kalabilmektedir (14). Cengiz ve ark. (15) yaptıkları çalışmada HBsAg pozitif anneden doğan 120 bebeğin doğum sonrası alınan kan örneklerinde HBsAg pozitiflik oranını %16,7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada HBsAg pozitif bebeklerle birlikte tüm bebekler immünoprofilaksi ve aşı programına alınmış ve sonuçta HBsAg pozitif olan bebeklerin önemli bir kısmında HBsAg negatifleşmiştir. Harma ve ark. (16) benzer şekilde yaptıkları çalışmada doğum sonrası kan örneği alınan bebeklerin tümünde HBsAg negatif olarak bulunmuştur, fakat bu çalışmada HBsAg pozitif olan annelerin tümünde HBeAg negatif idi. Çalışmamızda doğum sonrası bebeklerin üçünde (%6) HBsAg pozitifliği saptadık, diğer bebeklerle birlikte immünizasyon programına alınan bu üç bebeğin bir ay sonraki kontrollerinde HBsAg'nin negatif olduğunu gördük. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da görül-



Şekil 1. Aşılama sonrası anti-HBs düzeyi

düğü gibi doğum sonrası bebeklerde HBsAg pozitifliği olsa bile immünoprofilaksi ve aşılama neticesinde bu olgularda da dikey geçiş büyük oranda önlenmektedir.

Perinatal geçişin önlenmesinde en önemli nokta annelerin hepatit B serolojisine bakılmaksızın tüm bebeklerin doğumdan sonra aşılınması ve HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere aşı ile birlikte hepatit B immünglobulin (HBIG) birlikte yapılmasıdır (17,18). Beasley ve ark. (19) HBeAg pozitif HBsAg taşıyıcı annelerden doğan sütçocuklarında yaptıkları çalışmada yalnız HBIG alanlarda etkinliği %75, yalnız aşı uygulananlarda %71 ve hem aşı hem de HBIG uygulananlarda ise %94 olarak bulmuşlardır. Lee ve ark. (20) 1988-1992 yılları arasında HBsAg ve HBeAg pozitif olan 455 gebe kadından doğan çocuğa HBIG ve hepatit B aşısı uygulamışlar, aşılama takvimi sonucunda %94,1 oranında koruma sağlamışlardır. Ülkemizde Cengiz ve ark. (15) yaptıkları çalışmada HBsAg pozitifliği tespit edilen annelerden doğan 120 yenidoğana HBIG ve hepatit B aşısı (Gen Hevac: 10 mg/doz) uygulamışlar, aşılama sonunda bebeklerin 111'inde (%92,33) yeterli düzeyde nötralizan anti-HBs bulmuşlar. Ayrıca Saltoğlu (11) 1992 yılında yaptığı çalışmada HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere HBIG ile birlikte üç dozluk aşı şeması uygulamış, aşılama sonucunda bebeklerin %92,5'inde koruyucu düzeyde anti-HBs geliştiğini görmüşlerdir. Çalışmamızda, ilk aşılamadan sonra bebeklerin %80'inde, ikinci aşılamadan sonra %98'inde, üçüncü ve dördüncü aşılamadan sonra ise %100'ünde anti-HBs gelişmiştir. Yüksek oranda (%100) anti-HBs gelişmesi, perinatal geçişin önemli risk etmenlerinden olan HBeAg'nin çalışmaya alınan annelerde görülme sıklığının çok düşük olması ile açıklandı. Ayrıca ilk aşılamadan sonra görülen yüksek anti-HBs düzeyi hem uygulanan HBIG'e hem de uygulanan aşıya bağlı olarak gelişebilmektedir. Fakat bunun hangisine bağlı olduğunu avidite çalışmamızdan dolayı söylememiz zordur. Ülkemizde Hoşoğlu ve ark. (21) yaptıkları çalışmada kadınların erkeklere oranla daha yüksek antikor düzeyine ulaştıkları ve daha yüksek oranda seropozitifliğe sahip olduklarını saptamışlardır. Ayrıca Leblebicioğlu ve ark.'nın (22) çalışmasında dört dozluk aşılama sonrası erkeklerde %88,6 oranında anti-HBs seropozitifliği saptanırken bu oran kadınlarda %93,5 idi. Çalışmamızda ilk doz aşılamadan sonra kızların %87,8'inde, erkeklerin %52,9'unda koruyucu düzeyde (>10 mIU/ml) anti-HBs gelişti. Her aşılamadan sonra bakılan anti-HBs düzeyi kızlarda, erkeklerden daha yüksek düzeyde idi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

Sonuç olarak hepatit B'nin dikey geçişinin önlenmesinde başarılı olabilmek için tüm gebelerin HBsAg pozitifliği açısından araştırılması gerekmektedir. Ayrıca bu annelerden doğan yenidoğana hepatit B serolojisine bakılmaksızın uygulanacak immünoprofilaksi ve aşılama ile olguların büyük kısmında dikey geçiş önlenmektedir.

## Kaynaklar

1. Lee W. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-45.
2. Yao JI. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. Gut 1996; 38: 37-8.
3. Sokal EM, Bortolotti F. Update on prevention and treatment of viral hepatitis in children. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 384-9.
4. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292: 771-4.
5. Akhter S, Talukder MQ, Bhniyan N, Chowdhury TA, Islam MN, Begum S. Hepatitis B virus infection in pregnant mothers and its transmission to infants. Indian J Pediatr 1992; 59:411-5.
6. Koff RS. Hepatitis B today: Clinical and diagnostic overview. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 428-32.
7. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332: 328-36.
8. Tabak F. Virüs hepatitlerinin epidemiyolojisi. İçinde: Yücel A, Tabak F, (ed). Günümüzde virüs hepatitleri. 2. Basım, İstanbul: Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği 1998; 21-30.
9. Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. Hepato Gastroenterol 1985; 32: 65-8.
10. Coşkun A. Çukurova bölgesinde HBsAg taşıyan gebelerin prevalansı ve yenidoğanların profilaksisi. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 1990.
11. Saltoğlu N. Gebelerde Hepatit B virus prevalansı ve perinatal enfeksiyondan korunmada immünoprofilaksinin yeri. Uzmanlık Tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 1992.
12. Yıldız C. Travaydaki gebelerde HBV taşıyıcılığı ve vertikal geçişin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 1992.
13. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. İçinde: Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit 94. İstanbul: Tayf Ofset, 1994; 91-101.
14. del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijting RA. Failure of hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. J Hepatol 1994; 20: 483-6.
15. Cengiz L, Koçak İ, Reisli İ, Cengiz AT. HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerin GenHevac-B aşılama sonuçlarının değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 1996; 2: 23-7.
16. Harma M, Harma M, Kafalı H, Güngen N, Demir N. Gebelerde hepatit B taşıyıcılığı ve yenidoğanlarda vertikal geçiş. Perinatoloji Dergisi 2003; 11: 29-32.
17. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. In: Peter G (ed). 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 247-60.
18. American Academy of Pediatrics Committee of Infectious Diseases. Policy statement: Universal Hepatitis B immunisation. Pediatrics 1992; 89:795-800.
19. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunglobulin and Hepatitis B vaccines. Lancet 1983; 2: 1099-102.
20. Lee PI, Chang LY, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Detection of hepatitis B surface gene mutation in carrier children with or without immunoprophylaxis at birth. J Infect Dis 1997; 176: 427-30.
21. Hoşoğlu S, Ayaz C, Özen A, Kökoğlu ÖF, Geyik MF. Hepatit B aşısında antikor cevabını etkileyen faktörler. Viral Hepatit Dergisi 1997; 3: 38-41.
22. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Furtan F, Saniç A, Nas Y, Emirler N. Tıp Fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşılınması. Mikrobiyol Bül 1995; 29: 284-9.