

# Perinatal Hepatit B virüs enfeksiyonu

Kaan Demirören<sup>1</sup>, Hasan Koç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çumra Devlet Hastanesi, Konya

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

**Amaç:** Çocukluk çağı kronik karaciğer hastalıklarının en önde gelen sebebi kronik hepatit B virüs enfeksiyonudur. Bunların önemli bir kısmını da perinatal dönemde hepatit B virüsüne maruz kalanlar oluşturmaktadır. Bu yüzden perinatal hepatit B virüs enfeksiyonuna dikkat çekmeyi ve ondan korunma yollarını anlatmayı amaçladık. **Ana bulgular:** Ülkemizde değişik çalışmalarda hepatit B taşıyıcılığı % 5-14 olarak bildirilmiştir. Bu, bulaşma riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Kronik hepatit B'li anneden doğan bir çocukta önlem alınmazsa perinatal enfeksiyon kaçınılmazdır. Bunların % 70-100'ünün kronik taşıyıcı haline geldiği ve bu taşıyıcıların % 25'inin karaciğer sirozuna veya hepatoselüler karsinomaya yakalandığı bildirilmektedir. Bu nedenle hepatit B'li anneden doğan bebek hepatit B aşısı ve immunoglobulini ile immunize edilmelidir. **Sonuç:** Perinatal hepatit B virüs enfeksiyonu hakkında toplum ve sağlık mensupları bilgilendirilmeli, her yenidoğan hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, perinatal geçiş, hepatit B aşısı, hepatit B immunoglobulini

## Perinatal Hepatitis B virus infection

**Objective:** Chronic hepatitis B virus infection is the leading cause of chronic hepatic diseases of the childhood. Subjects exposed to hepatitis B virus in the perinatal period constitute an important portion of these cases. In the present review, we attempted to call attention to perinatal hepatitis B virus infection and preventive measures. **Main findings:** Various studies in Turkey revealed the incidence of the carrier state of hepatitis B infection is 5-14%, which indicates a great risk of contagiousness, if preventive measures are not applied, a child born of a mother with chronic hepatitis B virus infection will absolutely be infected. 70-100% of these children became chronic carrier of hepatitis B virus, of whom 25% will develop hepatic cirrhosis or hepatocellular carcinoma. For this reason, every baby born of a hepatitis B infected mother should be immunized with hepatitis B vaccine and immunoglobulin. **Conclusion:** In conclusion, the society and health care workers should be informed about perinatal hepatitis B virus infection, and every newborn should be immunized against hepatitis B.

Key words: Hepatitis B, perinatal transmission, hepatitis B vaccine, hepatitis B immunoglobulin

Genel Tıp Derg 2001;11(4):169-173.

Hepatit virüslerinden B tipi perinatal geçiş riski en yüksek olanıdır. Bununla birlikte virüse maruz kalan bebeklerin çoğu asemptomatik kalır ve immunizasyona iyi yanıt verir. Ancak ileri yaşlarda karaciğer sirozuna, hepatoselüler karsinomaya ve fulminan bir seyre sebep olabilmesi nedeniyle, büyük çoğunluğu kronik bir taşıyıcılık veya hastalığa dönüşecek olan perinatal hepatit B virüs enfeksiyonu

ve bunun önlenmesi önemli bir problemdir. Bulaşmada asıl kaynak insan olduğuna göre kronik taşıyıcılık önemli bir toplumsal sorun olarak karşımızda durmaktadır (1,2).

Taşıyıcılık oranının dünyanın değişik yerlerinde % 1-20 arasında olduğu ülkemizde araştırmanın yapıldığı yörelere göre % 5-14 arasında değiştiği bildirilmiştir (3,4).

Bu yazıda perinatal geçişin önemini literatür bilgilerini gözden geçirerek vurgulamak istedik.

Yazışma adresi: Dr.Kaan Demirören, Çumra Devlet Hastanesi, Konya

Genel Tıp Derg 2001;11(4)

Perinatal Hepatit B virüs enfeksiyonu-Demirören ve Koç

## Hepatit B virüsü ve markırları

Hepatit B virüsü Dane partikülü, lipid içerik envelop, iç kor ve nükleokapsidinden meydana gelmiş bir DNA virüsüdür. Yüzey envelop HBV DNA tarafından kodlanan üç protein içerir. İç kor ise, primer olarak infekte hepatosit nükleuslarında bulunan HBcAg'yi içerir. HBcAg serumda bulunmaz. HBeAg'nin serumda bulunması enfektivitenin bir işaretidir. Duyarlı yöntemlerle HBsAg virüsü alımdan 1-2 hafta sonra kanda saptanabilir. Hastalık ise klinik olarak 1-3 ay sonra ortaya çıkabilir. HBeAg inkübasyon periyodunun geç evrelerinde, HBV DNA ise yine inkübasyon periyodunun daha geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. İlk oluşan antikor ise, HbsAg saptandıktan 2-4 hafta sonra açığa çıkan AntiHBc'dir. AntiHBc genellikle HBsAg hâlâ mevcutken ve HBeAg çıktıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkar. HBsAg ve AntiHBs'nin saptanamadığı pencere dönemi bazen 20 haftaya kadar sürebilir. Ancak bu dönemde genellikle AntiHBc IgM veya IgG vardır. Bu dönemde hasta bulaştırıcı olabilir. AntiHBs tesbit edildikten sonra antikor titresi 6-12 ay artarak devam edebilir. AntiHBs oluştuktan sonra kalıcıdır ve hastayı reenfeksiyondan korur. 20 haftadan uzun süren HBsAg pozitifliği ve 10 haftadan fazla süren HBeAg pozitifliği kronikleşme olasılığının artarak devam ettiğinin bir işaretidir. HBsAg'nin 6 aydan uzun süre kanda kaldığı durumda kronikleşmeden bahsedilmektedir. Kronik taşıyıcıların % 25-50'si HBeAg (+) ve kalanı da AntiHBc (+)'dir. HBeAg, HBV DNA polimeraz ve HBV DNA (+) olanlar oldukça bulaştırıcıdır. Kronik taşıyıcıların çoğu yaşam boyu enfekte kalır. Her yıl % 1.5-2'si HBsAg'lerini kaybederler. Fakat bunların % 25'inin serumlarında HBV DNA saptanmaktadır ve bunlar potansiyel birer bulaştırıcıdır. HBV DNA da tamamıyla serumdan temizlenebilir. Hepatit B enfeksiyonlu anneden doğan ve immunize edilmeyen infantta HBsAg 1-4 ayda pozitifleşir. Kord kanındaki HBsAg titresi anneye de ait olabileceğinden bakılmasının bir değeri yoktur (5).

Hepatit B virüsü için önemli bir konu mutasyonlardır. Mutasyon virüslerin milyonlarca kez replikasyonu sonucu oluşur. En sık mutasyon prekor veya korda olan silinme mutasyonudur. Bu mutasyon neticesinde HBeAg yapılamayacaktır. Envelop mutasyonu sonucu fulminan gidiş riski artmaktadır. Bu ve başka mutasyonlar sonucu HBV DNA (+) ve

HBsAg (+) iken diğer markırlar (-) olabilir (6).

HBV DNA viral replikasyonun direkt bir markırdır. Mutant olmayan virüslerde HBeAg (+)'liği de replikasyonu gösterir. HBeAg kaybolması HBV DNA'daki belirgin azalma ile birlikte olmalıdır. Bu nedenle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile HBV DNA bakmalıdır. Kronik hepatit B'de HBeAg mutasyonu olursa bu, hepatitin alevlenmesiyle ilişkili olabilir. Serumda HBV DNA gösterilmese bile karaciğerde replikasyon devam edebilir (6).

Anneden geçen HBeAg ve yenidoğanın zayıf immunitesi enfeksiyonun kronikleşmesi ile neticelenir.

## Hepatit B enfeksiyonunun kliniği

Klinik tablo geçici akut enfeksiyon, kronik aktif hepatit, siroz, kronik persistan hepatit, kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı, fulminan fatal hepatit şeklinde izlenebilir (7). Çoğu infant asemptomatik kalır. Fulminan hastalık nadirdir (1-3).

Yenidoğan döneminde geçirilen hepatit B enfeksiyonu neticesinde kronik taşıyıcılık gelişme riski % 70-90 (5), bir diğer çalışmada (3) % 90-100 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Daha büyük çocuklarda bu oran % 25-50, erişkinlerde % 6-10'dur. Kronik taşıyıcılık gösterenlerin % 25'inden fazlasında karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma gelişmektedir (5). Bir diğer çalışmada (8) anne HBsAg (+) ve HBeAg (+) ise bebeğinde % 70-90 oranda enfeksiyon gelişip bunların da % 90'ından fazlasında siroz, % 25'inde ise hepatoselüler karsinoma geliştiği bildirilmiştir. Karaciğer sirozu 30-40 yaşlarında tabloya hakim olacaktır (1).

İntrauterin enfeksiyon sık değildir. Ancak HBeAg (+) olanlarda % 5-15 gözlenebilir (9).

## Virüsün perinatal geçiş yolları

Virüs kan, kan ürünleri, idrar, gayta, safra, tükürük, gözyaşı, ter, ejakulat, vaginal sekresyon, yenidoğanın gastrik içeriği, anne sütü, kord kanı, BOS, sinoviyal sıvı ve yara eksudasında bulunabilir. Genel olarak en sık bulaşma doğumda, seksüel temasta ve kontamine kan veya kan ürünlerinin deri veya mukozadan geçişi ile olmaktadır (5). Gebelikte veya doğum sırasında plasental kanamalar, doğum sırasında kontamine

amnion sıvısı, vaginal sekresyon ve anne kanı, doğum sonrası fekal-oral yol, kan transfüzyonu, anne sütü önemli geçiş yollarıdır. İdrar ve gayta ile sayet gastrointestinal kanama olmamışsa bulaşmanın önemli olmadığı ifade edilmektedir (8).

### **Perinatal bulaşmada risk faktörleri**

Annede HBsAg (+) iken HBeAg (+) ve AntiHBe (-) ise bulaştırıcılık % 80-95 (7), bir diğer çalışmada (5) % 70-90 olarak bildirilmiştir. HBeAg (+) ve AntiHBe'de (+) ise bu oran % 25 azalmaktadır (7). Diğer bir çalışmaya göre bu değer daha da düşüktür (% 10'un altında). Hem HBeAg'nin hem de AntiHBe'nin negatif olması durumunda bu oran % 31'e kadar düşmektedir (5).

Yapılan bir çalışmada (10) HBeAg (+) olan anne bebeğinde aşılamanın etkinliğinin % 85, HBeAg (-) olanda ise % 100 olduğu bildirilmiştir.

Üçüncü trimesterde veya doğumdan kısa süre sonra geçirilen aktif enfeksiyonda risk % 70-76'dır (1,3). Birinci ve ikinci trimesterde geçirilen enfeksiyonda % 10'dur (5).

Anne kanında HBsAg ve HBV DNA titrelerinin yüksek oluşu da bulaşma riskini artırmaktadır (3).

Kord kanında AntiHBe'nin bulunmasının riski etkileyecek bir etkisi gözlenmemiştir (7). Fakat bazı çalışmalarda (10,11) kronik taşıyıcılığı önlemede AntiHBe'nin önemli olduğundan bahsedilmektedir.

Sezaryen doğumun bulaşma riskini azalttığına ait yeterli kanıt yoktur (5). Emzirmemek de bulaşma riskini azaltmaz (12).

Bir çalışmada (13) yenidoğanın gastrik içeriğinde HBsAg saptanmasının daha sonra HBsAg gelişmesiyle kuvvetli bir şekilde ilgili olduğu, fakat antijenemi oranı ile ilgisinin görülmediği bildirilmiştir.

### **Perinatal bulaşmanın önlenmesi ve immunizasyon stratejileri**

Bebeğe doğum öncesinde veya doğum esnasında bulaşma olmamış olabileceği için doğum sonrası ilgili sağlık personelinin dikkatli davranması gerekmektedir. HBV ile enfekte olmuş kan ve annenin doğum kanalına ait diğer sıvılar bebekten çabucak uzaklaştırılmalı ve bu amaçla bebek hemen

yıkamalıdır. Yenidoğanın mide içeriği travmatize etmeyecek uygun bir sonda ile nazikçe aspire edilmelidir. Bebek yıkandıktan herhangi bir kan alma işlemi veya injeksiyon yapılmamalıdır. HBsAg (+) anneden doğan bebek için hepatit B aşısı ve immunoglobulini (HBIG) ile yapılacak aktif ve pasif immunizasyon bebekte enfeksiyonu % 95 önleyecektir. Aşı dahi tek başına neredeyse kombine yaklaşım kadar etkilidir (12). HBsAg (+) annenin bebeğine yapılan yalnız aşı veya yalnız HBIG ile % 75 kadar korunma sağlanacaktır. Kombine bağışıklama ile kronik taşıyıcılık riski % 5-15 daha azalır (8). Değişik çalışmalarda yalnız aşı ile % 75-90, yalnız hiperimmunglobulin ile % 50-90, kombine profilaksi ile % 90'ın üzerinde korunma olduğu bildirilmiştir (8,14).

American Academy of Pediatrics (AAP) ve The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), HBsAg (+) anneden doğan çocuğa hepatit B aşısının ilk dozunun ve HBIG'nin ilk 12 saatte yapılmasını önermektedir. Aşının ikinci dozu 1-2. aylarda, üçüncü dozu ise 6. ayda yapılmalıdır. İki kilogramdan düşük bebeklere HBIG ve ilk doz aşı sonrası, bir aylıktan itibaren 0-1-6. aylar şeklinde üç doz daha aşı yapılmalıdır. Böylelikle bu bebeklere toplam 4 doz aşı yapılmış olacaktır. HBsAg durumu bilinmeyen annenin bebeğine ilk 12 saat içinde hemen aşı yapılmalı ve annede HBsAg için kan örneği alınmalıdır. HBsAg (+) bulunursa mümkün olduğunca kısa sürede, ama bir haftayı geçmeyecek şekilde HBIG yapılmalıdır. Aşılamaya 1. ve 6. aylarda olmak üzere devam edilir. Eğer HBIG sağlanamamışsa ilk doz aşıya ilave olarak 1, 2 ve 6. aylarda üç doz aşı daha yapılır. HBsAg (-) gelirse HBIG yapılmaz ve ikinci doz aşı 1-2. ayda, üçüncü doz aşı ise 6-18. aylarda yapılabilir. HBsAg durumu bilinmeyen iki kilogramdan düşük bebeğe de hemen aşı yapılmalı ve anne HBsAg açısından test edilmelidir. HBsAg (-) gelirse normal çocuk gibi davranılır. Ancak ilk 12 saat içinde HBsAg öğrenilememişse AAP'nin önerisine göre HBIG yapılır (5,8,12).

Riskli bebeklerde son aşılardan 1-3 ay sonra bebek serolojik olarak test edilmelidir (1,5,8,12). Ancak bunun haricinde rutin olarak bakılması önerilmemektedir (1). Riskli bebeklerde AntiHBs bakılmakla hem bağışıklık kazanmış olanlar, hem de kronik olarak enfekte olanlar tanınmış olacaktır.

AntiHBs konsantrasyonu 10 mIU/ml'nin altında veya (-) olanlara 0-1-6. aylarda yapılmak üzere üç ek doz aşı uygulanması gerekecektir. Aşılama bittikten bir ay sonra tekrar seroloji incelenmelidir. Alternatif bir yaklaşım da her doz aşından sonra AntiHBs'nin bakılıp dozlara bu şekilde devam edip etmeme şeklinde karar almaktır (5,8,12).

Aşı dozları mevcut preparatlara göre değişmektedir. HBsAg (-) anneden doğan çocuğa 0.5 cc Recombivax (ülkemizde H-B-vax-II), 0.5 cc Engerix, HBsAg (+) anneden doğan çocuğa 1 cc Recombivax, 0.5 cc Engerix intramusküler yapılmalıdır (12). Farklı preparatlar da mevcuttur.

HBIG aşından farklı bir yerden 0.5 cc intramusküler yapılmalıdır (5,8,12). 0.07 cc/kg HBIG dozunun yeterli olduğu bildirilmiştir (8).

Hepatit B aşılması ile çocuklarda ve erişkinlerde 12 yıl, hatta daha da fazla immun cevap sürmekteyken, henüz devam eden çalışmalar perinatal HBV enfeksiyonuna karşı immunize edilenlerde bu sürenin en az 8 yıl olduğunu ortaya koymuştur (12).

Gebe kadın hepatit bulaşma riski yüksek bir olayla karşılaşmışsa hemen profilaksiye alınmalıdır. Bu amaçla multipl HBIG veya yalnız aşılama ile % 70-85 korunma sağlanmaktadır. Gebelik hepatit B aşısı için bir kontrendikasyon teşkil etmemekte ise de ilk trimesterde dikkatli karar verilmelidir. HBV ile kontamine kan teması sonrası biri ilk 24 saat içinde (7 günü geçmeyecek), diğeri de bir ay sonra olmak üzere iki doz yapılan HBIG % 75 etkili olmaktadır. Bunun yerine tek doz aşı ve tek doz HBIG birlikte ayrı yerlerden yapılabilir (5).

Bir çalışmada (15) doğumdan kısa süre önce amniosentez yapılan annelerin bebekleri incelenmiş, bu işlem sırasında hiçbirinde kanama olmamakla birlikte 21 bebeğe doğum sonrası hemen aşı ve HBIG uygulanmıştır. Bütün çocuklarda tam bağışıklığın olduğu ve hiçbirinde HBsAg (+)'liği olmadığı görülmüştür.

### **Bazı özel durumlar ve cevap bekleyen bazı sorular**

1) HBsAg (+) annelerin sütlerinde % 71 oranında HBsAg saptanmıştır (5). O halde bu anneler bebeklerini emzirmeli midirler? Tayvan ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda (7,12) emzirmenin

enfeksiyon bulaşma riskini önemli derecede artırmadığı gözlenmiştir. Bu belki enfeksiyonun büyük kısmının emzirmeden önce bulaşması ile alakalı olabilir. Genel görüş; hem aşı, hem de HBIG ile etkili bir koruma sağlanacağı için gerekli işlemden sonra emzirmeye izin verilmesi şeklindedir. Memeden emzirme ile biberonla anne sütü verme arasında antijenemi açısından önemli bir fark görülmemiştir (7). Ancak, daha önce bulaşma olmamışsa memede olabilecek bir çatlak riski artırabilecektir.

2) Günümüzde bütün gebe kadınlara HBsAg bakılması önerilmektedir. Böylelikle doğacak bebek için immunizasyon açısından daha dikkatli ve hazırlıklı olunabilecektir (5,16).

3) CDC ve AAP, annesi HBsAg (+) olan veya olmayan bütün bebeklerin aşılmasını önermektedir (5,12). Bu artık günümüzde vazgeçilmez görülmektedir.

4) Tayvan'da yapılan bir çalışmada (17) erişkinlerin % 15-20'sinin kronik taşıyıcı olduğu görülmüş ve 206 donörde kanda HBsAg (-) iken PCR ile bakılan HBV DNA (+) bulunmuştur. Böyle bir tablo endemik bölgelerde sık görüldüğünden özellikle endemik bölgelerde herkesin aşılması ve HBsAg (-) olup pek çok bulaştırıcının olma ihtimalinin gözden uzak tutulmaması gereklidir.

5) Bazı merkezlerde HBeAg (-) olan gebelere HBIG yapılmamaktadır. Ancak, hepatit B virüsündeki en sık mutasyonun HBeAg ile olduğu düşünülürse HBIG yapmamayı buna bağlamak eksik bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Bu nedenle aşılama stratejilerinin özellikle HBeAg ve diğer markırlar açısından gözden geçirilmesinde fayda vardır (18).

6) Daha ciddi bir sorun mutasyonlar sonucu, yeni mutanti tanımayan aşılardan yeterli immunizasyonu sağlayamamasıdır. Nitekim annelerinde HBsAg (+)'liği saptanan bir grup bebeğe aşılama yapılmış, fakat yeterli immunizasyon bulunamamış, araştırılınca virüsün yüzey bölgesinde bir mutasyon saptanmıştır (19,20). Bu nedenle aşılama programı sonrası antiHBs düzeylerinin rutin olarak tayini önemlidir.

7) Aşılarda koruyucu olarak kullanılan, civa içeren bir bileşik olan thiomersal'in (veya thimerosal) gösterebileceği nörotoksik etki dolayısıyla gebelerde

ve infantlarda kullanılmaması önerilmektedir. HBsAg (-) annede thiomersal içermeyen aşı bulunamamışsa infant için birkaç ay beklenmesi CDC ve AAP tarafından önceleri tavsiye edilmekte ise de son zamanlarda riskler göz önünde bulundurularak gecikmemesi görüşü ağırlık kazanmaktadır. Aşıların hazırlanmasında thiomersal içermeyecek şekilde korunmanın sağlanması için ilgili kuruluşlar ve aşı üretim firmaları çalışmalarını yürütmektedirler (21-23).

Sonuç olarak, hepatit B virüs enfeksiyonu için rutin aşılama gerek yenidoğan ve gerekse ileri yaşlarda hastalığın kesin bir tedavisi bulunmadığından zorunludur. Ülkemizde yakın zamanda aşı takvimine konan hepatit B aşısı piyasada mevcut olan bir diğeri ile Tatlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (24) seroproteksiyon ve yan etki açısından karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bilginin desteği ile de mevcut aşı takvimine titizlikle uyulmalıdır. Diğer yandan perinatal geçişi önlemede gebelikte HBsAg bakılmamış olabileceğinden ilk doz aşının bebek doğar doğmaz yapılması önerilebilir.

### Kaynaklar:

1. Snyder JD, Pickering LK. Viral hepatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition. WB Saunders Company, Philadelphia 2000:769-80.
2. Duff P. Hepatitis in pregnancy. Semin Perinatol 1998;22:277-83.
3. Çullu F. Çocukluk çağında viral hepatitler. İçinde: Kılıçturgay K. Viral Hepatit, 98. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul 1998:216-22.
4. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. İçinde: Kılıçturgay K, editör. Viral Hepatit, 94. İstanbul. 1994:15-37.
5. Freij BJ, Sever JL. Chronic infections. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, 4th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia. 1994:1050-3
6. Kılıçturgay K. Hepatit B virusunda mutasyon ve getirdiği sonuçlar. Viral Hepatit derg 1995;1:1-7.
7. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: Management, Procedures, On-call Problems, Diseases and Drugs, 3rd edition, Appleton Lange, USA. 1994:353-4.
8. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus: In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and Practice of Infectious Disease, 5th edition. Churchill Livingstone, London. 2000;2:1652-85.

9. Stevens CE. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection. Semin Pediatr Infect Dis 1991;2:135.
10. 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.
11. Chang MH, Hsu HY, Huang LM, Lee PI, Lin HH, Lee CY. The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. J Hepatol 1996;24:674-9.
12. Peter G, Hall CB, Halsey NA, Marcy SM, Pickering LK, editors. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th edition, Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 1997:256-8
13. Chen WH, Yin CS, Chang YK, Yan JS, Chu ML. Neonatal gastric aspirates as a predictor of perinatal hepatitis B virus infections. Int J Gynaecol Obstet 1998;60:15-21.
14. Wallis DE, Boxall EH. Immunisation of infants at risk of perinatal transmission of hepatitis B : retrospective audit of vaccine uptake. BMJ 1999;318:1112-3.
15. Alexander JM, Ramus R Jackson G, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis chronic hepatitis B carriers. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:283-6.
16. Kanra G, Kara A. Hepatit B aşıları. Katkı Pediatri Dergisi 1998;19:205-18.
17. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, Shih LN, Lin JT, Chen DS. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in plasma of volunteer blood donors negative for hepatitis surface antigen. J Infect Dis 1991;163:397.
18. Sherlock S, Dooley J. Type B hepatitis. In: Sherlock S, Dooley J. Diseases of The Liver and Biliary System, 9th edition. Blackwell Scientific Publications, London. 1994:274-5.
19. CarmanWF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. Lancet 1990;336:325.
20. Roznovsky L, Harrison TJ, Fang ZL, Ling R, Lochman I, Orsagova I, et al. Unusual hepatitis B surface antigen variation in a child immunised against hepatitis B. J Med Virol 2000;61:11-14.
21. 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;48:563-5.
22. Pless R, Risher JF. Mercury, infant neurodevelopment, and vaccination. J Pediatr 2000;136:571-3.
23. Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Thimerosal in vaccines. An interim report to clinicians. Pediatrics 1999;104:570-4.
24. Tatlı MM, Aslan G, Ataş A, Kösecik M. Bebeklerin rutin aşılanmasında kullanılan ve yalnız S antijeni içeren hepatit B aşısının immünojenitesinin ve tolerabilitesinin S+pre S2 antijeni içeren bir aşı ile karşılaştırmalı değerlendirmesi. Çocuk Sağlığı Hastalıkları Derg 2001;44:109-14.