

Gebelerde HBsAg Sıklığı ve Bebeklerde Aşıyla Profilaksi

Ayça Vitriuel, Serpil Yavrucu, Doğan Çorbacıoğlu

Özet: Mayıs 1987-Mayıs 1988 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'ne başvuran hastalar arasında tesadüfi olarak seçilen 120 gebe kadında, hepatit göstergelerine bakıldı. 120 anneden 20'sinde HBsAg pozitif bulundu (% 16.6). 18 annenin bebeği Çocuk Kliniği tarafından takibe alındı. 16 bebeğe ilki bir hafta içinde olmak üzere 1., 2., 12. aylarda millilitresinde 5 mikrogram HBsAg içeren plazma aşısı uygulandı. Bebeklerin yapılan takiplerinde 6. ayda % 81.25'inde, rapelden sonra yani 14. ayda % 87.50'sinde anti-HBs tespit edildi. Tesadüfi olarak seçilen annelerde bu kadar yüksek oranda HBsAg pozitifliğinin saptanması bize gebelerin son trimesterde HBsAg açısından taranması gerektiğini gösterdi. Aşulamaya karşı aldığımız cevap ise hepatit B immün globülünü temin edilemediği durumlarda sadece aşının da özellikle HBsAg-pozitif, HBeAg-negatif veya anti-HBe-pozitif annelerden doğan bebeklerde büyük oranda koruyucu olduğunu gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, antijen, antikor, hepatit B aşısı, hepatit B immün globülünü, immünizasyon.

Summary: The incidence of HBsAg positivity in pregnant women and active immunisation in their infants. Between May 1987-May 1988, 120 pregnant women who visited the Gynecology and Obstetrics Department of Haydarpaşa Numune Hospital were chosen randomly and were tested for hepatitis markers. Of 120 women, 20 (16.6%) were HBsAg-positive. The infants of 18 mothers were followed by the Pediatrics Department. 16 infants were given hepatitis B virus vaccine (5 micrograms HBsAg/ml) at the 1st week, 1st, 2nd and 12th months after birth. In the follow-up period, at 6 months of age 81.25% infants, at 14 months of age 87.50% of infants had anti-HBs in their sera. The high rate of HBsAg positivity shows us that routine prenatal screening must be performed for hepatitis B surface antigen. Our results indicate that the hepatitis virus vaccine alone provides good protection for infants born to HBeAg-negative or anti-HBe-positive, HBsAg carrier mothers when hepatitis B immune globulin is not available.

Key Words: Hepatitis B, antigen, antibody, hepatitis B vaccine, hepatitis B immune globulin, immunisation.

Giriş

1954 yılında ilk defa Stokes, taşıyıcı bir anneden sezaryenla doğan bir bebeğin 2 aylıkken hepatit B geçirdiğini ve 18 aylıkken karaciğer fibrozu sonucu öldüğünü bildirerek hepatit B'nin anneden çocuğu vertikal geçişine dikkati çekti (1-4). Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalar hepatit B virusunun (HBV) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif anneden bebeğine geçişini göstermiştir. Bu şekilde olan geçiş vertikal geçiş olarak bilinirse de son yıllarda perinatal transmisyon deyimi daha çok benimsenmiştir. HBV'nun HBsAg-pozitif anneden bebeğe geçişi transplasental, doğum anında (amniyotik sıvıyı veya maternal kanı yutarak) veya doğumdan hemen sonra gerçekleşir. Yaklaşık % 5 bebek placentada bir yırtıktan dolayı in utero, % 95 ise doğum anında infekte olur (2,5,6). Annenin çocuğa HBV'nu bulaştırması, ya anne doğum anında veya doğumu takip eden ilk 2 ay içinde HBV enfeksiyonu geçirirse ya da anne kronik HBV taşıyıcısı ise mümkündür.

Birinci ve ikinci trimester veya doğuma yakın hepatit geçiren annelerin çocukları % 25-76 oranında infekte olmaktadır (2,7-9). B tipi hepatit olan annenin çocuğu HBsAg-pozitif olarak asemptomatik olabilir, persistan antijenemi, kronik karaciğer hastalığı ile sonlanabilir, hafif bir hepatit gelişir, sonradan kaybolur, ağır fulminan hepatit gelişebilir veya tamamen normal olabilir. HBsAg-pozitif taşıyıcı annelerin çocuklarına hastalık bulaştırma riski Güney Doğu Asya'da % 80-90, Afrika ve Karayip'lerde % 80'in altında, Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da % 50 civarındadır (4).

Hepatit B enfeksiyonunun anneden bebeğe perinatal geçişi büyük oranda HBeAg varlığına dayanır. Anne HBsAg ve HBeAg-pozitif ise çocuğa bulaşma riski % 80-90'dır (10,12,19). Bu çocuklarda enfeksiyonun kronikleşme riski %

90'a varır (2,5,14). Yine bu çocuklarda siroz veya karaciğer kanseri ile ölüm % 25 olasılığındadır (4,8,15). Bunun tersine HBsAg-pozitif annelerde anti-HBe varsa çocuklarda hepatit B olma riski % 20'den azdır (2,12). Buna rağmen yapılan çalışmalar sonucu bu tip annelerin çocuklarında enfeksiyon ve hastalık riski tam belirli olmadığından bebeklerde post-natal immünoprofilaksiden kaçınılmalıdır (1).

Anneden çocuğa geçişten korunma, hepatit B spesifik hiperimmün globülünü ile pasif bağışıklama, hepatit B aşısı ile aktif bağışıklama veya her ikisinin birlikte kullanıldığı aktif-pasif bağışıklama şeklinde yapılır. İlk ikisi ile koruyuculuk % 70-80 civarında, sonuncusu ile ise % 90'dır (2,4).

Eğer yenidoğan aşıya hızlı bir immün cevap sağlarsa aşı tek başına etkili olabilir. Hepatit B immün globülünü, erken korunmayı sağlar ve enfeksiyon başlangıcını geciktirir.

Perinatal geçişin önlenmesinde maternal tarama çok önemlidir. Potansiyel olarak ağır hastalıklar arasında yer alan perinatal HBV enfeksiyonundan korunmak için HBsAg-pozitif annelerin saptanması gereklidir. Özellikle yüksek risk grubuna giren gebelere bu işlem rutin olarak yapılmalıdır. İdeal olanı perinatal dönemde testin yapılması ve doğumdan hemen sonra profilaksinin başlatılmasıdır.

Yöntemler

Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Mayıs 1987-Mayıs 1988 tarihleri arasında doğum yapmak üzere başvuran 1516 gebeden 120 tanesi tesadüfi olarak seçilerek çalışmaya alındı. Bunlardan 60'ı riskli 60'ı risksiz kontrol grubu olmak üzere ayrıldı. Gebelerin yaşları 18-34 arasında değişmekteydi.

Risk grubuna dahil edilmiş kadınlar arasında hepatit geçirmiş ve geçirmekte olan, transfüzyon yapılan, operasyon geçiren ve sağlık personeli olanlar vardı. 60 riskli kadından 25'i operasyon, 21'i hepatit geçirmiş 7'si sağlık personeli, 2'si hem hepatit geçirmiş hem sağlık personeliydi. 1'i operasyon geçirip transfüzyon yapılmış, 4'ü ise doğum yapmak üzere hastaneye başvurduğunda hepatit B in-

Tablo 1. Anne ve Bebeklerinin Serolojik Durumları

Anne No.	Risk Faktörü	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Kordon Kan HBsAg	Bebek Ağırlık Cins	Aşıdan Sonra Anti-HBs
1	+	+		+	+	3800 K	+
2	+	+		+	+	4000 K	KG*
3	+	+		+	-	3200 E	+
4	+	+		+	+	3600 E	+
5	+	+	?	?	+	4500 E	Aşısız
6	+	+	-		-	2000 K	+
7	+	+		+	-	3500 K	+
8	+	+	?	?	+	3500 E	+
9	+	+		+	-	3300 E	+
10	+	+	+		+	2500 E	-
11	+	+		+	-	2500 E	+
12	-	+		+	+	3400 K	KG
13	-	+		+	+	3000 K	+
14	-	+	?	?	+	4300 E	+
15	-	+		+	-	4000 K	+
16	-	+		+	+	3400 K	+
17	-	+		+	-	3000 E	+
18	-	+	-		-	4000 E	Aşısız
19	-	+	+	-	3500	E	-
20	-	+	+	-	2550	E	+

*KG: Kontrole gelmeyenler

feksiyonu geçirmekteydi. 120 kadından hemen doğum öncesi HBsAg, HBeAg, anti-HBe bakılmak üzere 5 ml venöz kan alındı.

Doğum gerçekleşikten sonra 5 ml kordon kanı alınarak hepatit göstergelerine bakıldı. HBsAg-pozitif annelerin bebeklerinden doğumdan sonraki bir hafta içinde venöz kan alınarak HBsAg arandı.

HBsAg-pozitif annelerin bebeklerinden 16 tanesine ilki doğumdan sonraki bir hafta içinde olmak üzere 1., 2. ve 12. ayda toplam 4 kez milimetresinde 5 mikrogram HBsAg içeren hepatit aşısı (Hevac-B, Pasteur) uygulandı. Aşılanan bebeklerin serumlarında 1., 2., 6. ve 14. aylarda anti-HBs oluşumu araştırıldı. Bebeklerin hepsine normal aşı takvimi uygulandı.

Bebeklerin kilosu 2000 ile 4500 gr. arasında değişmekteydi. Erkek/kız oranı 12/8 olarak saptandı.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg ve anti-HBe Organon Hepanostika mikro-ELISA sistemi ile çalışıldı.

Sonuçlar

Tesadüfi olarak seçilerek çalışmaya alınan 60'ı riskli, 60'ı risksiz gruptan 120 gebeden, 20'sinde (% 16.6) HBsAg pozitif olarak saptandı. Bunlardan 11'i riskli gruptan (% 18.3), 9'u (% 15) ise risksiz olarak belirlenen kontrol grubundandı. χ^2 testi ile HBsAg pozitifliği açısından riskli ve risksiz grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

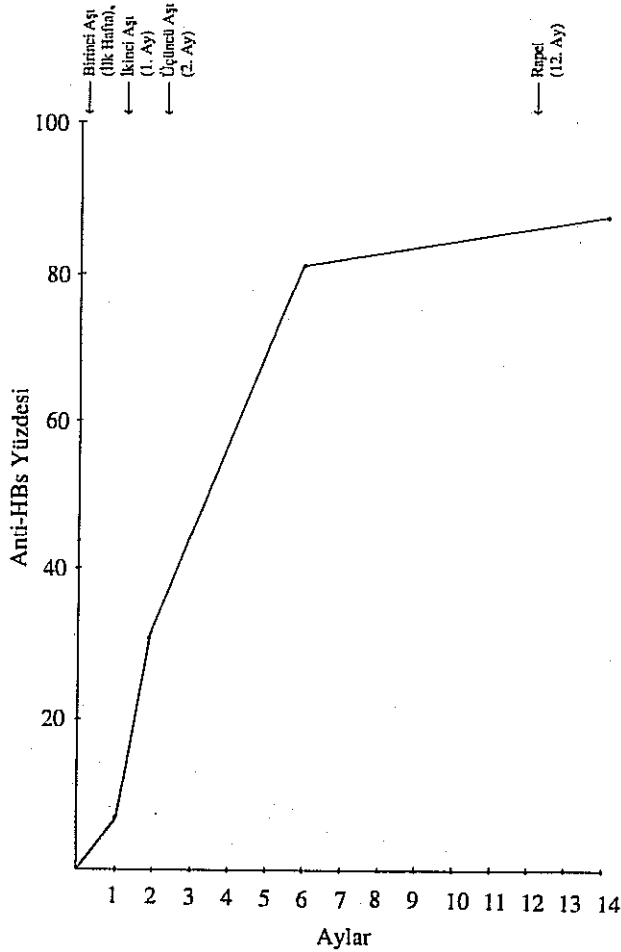
HBsAg-pozitif annelerden, 7'si riskli gruptan olmak üzere toplam 14 anne anti-HBe-pozitif (% 82.3), biri riskli gruptan olmak üzere toplam 2 anne HBeAg-negatif (% 11.7), risk faktörü taşıyan bir anne ise HBeAg-pozitif olarak sap-

tandı. Diğer 3 annede HBeAg ve anti-HBe çalışılmadı. Kan alındığı sırada akut viral hepatit geçirmekte olan 2 annenin bebeğinden birinin doğum ağırlığı 2000 gr, diğerinin 2500 gr, HBeAg-pozitif olarak bulunan tek annenin bebeğinin doğum ağırlığı ise 2500 gr'dı. Doğum gerçekleşikten sonra alınan 20 kordon kanından 10'u da HBsAg-pozitif olarak bulundu (Tablo 1).

20 anneden ikisi bebeklerini kontrole getirmedi. Diğer 18 bebek Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Kliniği tarafından takibe alındı. 18 bebekten 17'sinin ilk bir haftada alınan kan örnekleri HBsAg-negatif olarak belirlendi. Bunlardan 7'sinin kordon kanında HBsAg-pozitif idi. Bu durum sonucunda kordon kanındaki antijenemi kontaminasyon olarak kabul edildi. Kordon kanında HBsAg pozitifliğinin devamı üzerine intrauterin infeksiyon olarak değerlendirildi. Bu bebeğin bir aylıkken ALT ve AST seviyelerinde hafif bir yükselme gözlemlendi ve daha sonra spontan olarak anti-HBs gelişti.

Takibe alınan bebeklerden 16'sına daha önce belirtilen şekilde aşılama programı uygulandı. Ailesinin aşılmasını kabul etmediği diğer bebeğin ikinci ayda alınan kan örneği HBsAg-pozitif olarak bulundu. Diğer kan örneklerinde de HBsAg belirmesi üzerine asemptomatik taşıyıcı olarak kabul edildi.

Aşılanan 16 bebekten 1., 2., 6. ve 14. aylarda alınan kan örnekleri değerlendirildiğinde sadece birinde 1. ayda, dördünde 2. ayda, sekizinde 6. ayda, birinde ancak rapelden sonra 14. ayda toplam 14 bebekte anti-HBs oluşumu gözlemlendi. 13 bebeğin ilk anti-HBs saptanan tarihten sonraki kan örneklerinde de anti-HBs pozitifliği devam etti. Böylece toplam anti-HBs oluşma yüzdesi birinci aşıdan sonra % 6.25, ikinci aşıdan sonra % 31.25, üçüncü aşıdan sonra %



Şekil 1. Aşılardan sonra anti-HBs durumları

81.25, rapelden sonra % 87.50 olarak saptandı (Şekil 1).

Anti-HBs gelişmeyen iki bebeğin annesinden biri risksiz gruptan olup anti-HBe-pozitif, diğeri ise risksiz gruptan olup HBeAg-pozitif idi.

İrdeleme

Asemptomatik kronik HBV taşıyıcılığının toplum sağlığına yönelik tehlikesi doğurgan popülasyon ve çocukları söz konusu olduğunda kuşkusuz daha da önem kazanır. HBV'nun asemptomatik HBsAg-pozitif taşıyıcı annelerden çocuklarına perinatal geçişi süt çocukluğu döneminde hepatit B infeksiyonunun önemli bir sebebi olarak bilinir. Bu gruba giren annelerden bebeklerine bulaşma sıklığı çeşitli toplumlardan farklılık gösterir. Annesi kronik veya akut HBV ile infekte bebekler de bu virus ile infekte olmaya adaydır. Annesi akut olarak hasta olan bebekler ise asemptomatik taşıyıcı annelerin bebeklerinden daha fazla risk altındadır.

İn utero veya doğum sırasında meydana gelen bulaşma, erken doğum, prematürite, neonatal hepatit gibi komplikasyonlar yanında yeni HBV taşıyıcıları ve kronik karaciğer hastalığı adaylarının ortaya çıkmasına yol açabilir. Asemptomatik HBV taşıyıcısı bir annenin 22 senede arka arkaya 6 çocuğuna da hastalığı bulaştırdığı görülmüştür (12). Bu soru-

nu ortadan kaldırmak için doğum öncesi hamile kadınların HBsAg açısından taranması önemlidir. Yurdumuzda da bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Dönmez ve arkadaşları (16)'nın Erciyes Üniversitesi Kadın Doğum Kliniğinde yaptıkları bir çalışmada 74 anne adayından 7'si (% 9.45) HBsAg-pozitif bulunmuştur (16). Özekici ve arkadaşları (17)'nin yaptığı bir çalışmada da Elazığ yöresinde sağlıklı görünen gebeler arasında HBsAg pozitiflik oranı % 12 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 120 anneden 20'sinde (% 16.6) HBsAg pozitifliğine rastlandı.

Genelde Türkiye'deki taşıyıcılık oranının % 7-10 civarında olarak bilinmesine karşın bizim çalışmamızdaki bu oranın yüksekliği muhtemelen riskli olarak nitelendiğimiz bir grubun çalışmaya dahil olmasından kaynaklanıyordu. Risksiz annelerden oluşan grubumuzdaki HBsAg pozitifliği ise % 15 olarak saptandı.

Perinatal geçişi etkileyen başlıca faktörler, anne serumunda, HBeAg varlığı HBsAg titres ve DNA-polimeraz aktivitesidir. Hepatit B'nin çok yaygın olduğu yerlerde erişkin taşıyıcılarda % 20-50 oranında HBe antijenemi gösterilebilir (1). Yani yüksek oranda infeksiyöz HBsAg taşıyıcılığı mevcuttur. Buna karşılık Avrupa'da erişkin taşıyıcılardan çoğu HBeAg-negatif veya anti-HBe-pozitiftir. Anti-HBe transplental olarak geçer ve normal immün cevabı indükleyerek virusun temizlenmesine ve anti-HBs gelişmesine yardım eder. Hepatit B infeksiyonunun perinatal geçişi önemli oranda annede HBeAg varlığına dayanır. Gebe annede HBsAg ve HBeAg birlikte bulunursa çocuğa geçiş % 80-90, çocukta kronik taşıyıcılık ise % 90 oranındadır. Bunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Beasley ve Hwang (10)'ın yaptığı bir çalışmada taşıyıcı annelerin çocuklarına perinatal geçiş riskinin annenin HBeAg-pozitif olduğu durumlarda en yüksek, HBeAg ve anti-HBe-negatif olduğu durumlarda orta derecede ve anti-HBe-pozitif olduğu durumlarda ise en düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat taşıyıcı olmayanlara nazaran anti-HBe-pozitif anne çocukları da bir risk taşır. HBV'nun HBsAg-pozitif anneden bebeğe geçişi in utero, transplental, doğum anında veya doğumdan hemen sonra gerçekleşir. % 5 bebek in utero, % 95 ise doğum anında infekte olur. İn utero geçişi göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. HBsAg taşıyıcı annelerin bebeklerinin kordon kanında HBsAg belirlemek bu geçiş şeklini göstermek için yapılan çalışmalar arasındadır. Schweitzer ve arkadaşları, 21 bebek üzerinde yaptıkları araştırmada aldıkları 18 kordon kanından 9'unu HBsAg-pozitif buldular. Fakat bunların hiçbirinde daha sonraları alınan örneklerde HBsAg tespit edilemedi. Böylece HBsAg'nin kordon kanında bulunmasının asemptomatik taşıyıcı annenin bebeğinde antijenemi oluşmasında bir rolü olmadığı sonucuna vardılar. Gerety ve Schweitzer (18) da infekte olmayan bebeklerin beşinin kordon kanında HBsAg tespit etmiştir. Lee ve arkadaşları (19) yaptığı çalışmada HBsAg'nin kordon kanında bulunması ile antijenemi gelişmesi arasında bir korelasyon kuramamıştır. Bütün bunların sonucunda kordon kanında HBsAg-pozitif olup yenidoğan döneminde alınan kan örneklerinde antijen gösterilemezse daha çok kontaminasyon üzerinde durulur. Bizim çalışmamızda da HBsAg-pozitif 20 annenin bebeklerinin kordon kanından 10'unda HBsAg saptanmıştır. Fakat bunlardan biri hariç diğer bebeklerden ilk haftada alınan venöz kanlar, HBsAg-negatif bulunmuş, bunun üzerine kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Kordon kanı HBsAg-pozitif olan bir bebeğin sonraki kan örneklerinde de antijen saptanması bunun intrauterin infeksiyon olabileceğini düşündürmüştür. Bu bebeğimizde sonradan anti-HBs gelişti.

Bugün dünyada bulunan 200-300 milyon kadar HBV taşıyıcısının % 40'ına bulaşmanın yenidoğan döneminde olduğu düşünüldüğünde HBsAg-pozitif annelerin bebeklerini HBV enfeksiyonundan korumak gerekliliği ortaya çıkar. Bu işlem hepatit B immün globülini (HBIG) ile pasif bağışıklama, hepatit aşısı ile aktif bağışıklama, pasif-aktif bağışıklama şeklinde yapılır. Bunların tek tek veya beraber yapıldığında koruyuculuk oranını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Ülkemiz de dahil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde, HBIG temininde güçlük nedeniyle yalnız başına da olsa hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Çünkü bu bölgelerde hepatit B enfeksiyonu genelde endemik olduğundan anneden geçen koruyucu antikolar beşinci aydan sonra azaldığından bebekte enfeksiyon gelişme riski çok yüksektir.

Yang ve arkadaşları Tayvan'da, HBsAg-pozitif, HBeAg-negatif veya anti-HBe-pozitif annelerin bebeklerinden bir grubuna bizim çalışmamızda da olduğu gibi sadece, mililitre-sinde 5 mikrogram HBsAg içeren plazma aşısını 1., 5., 9. haftalarda, diğer bir gruba ise aynı aşı takvimi ile tek doz HBIG uyguladılar. Altıncı ayda alınan serum örneklerinde sadece aşı alan bebeklerin % 76.2'sinde, aşı ve HBIG alanların ise % 91.7'sinde anti-HBs saptadılar. Birinci yılda yapılan rapelden 2 ay sonra alınan serum örneklerinde ise sadece aşı grubunda % 100, aşı ve HBIG alan grupta ise % 95.8 oranında anti-HBs teşekkül etti. Bizim çalışmamızda ise aşı uygulanan bebeklerde anti-HBs oranı 6. ayda % 81.25, 14. ayda ise % 87.50 idi. Aşıya cevap vermeyen bebeklerden birinin annesi bu çalışmadakinin tersine kronik HBeAg taşıyıcısıydı. Burada HBeAg-negatif veya anti-HBe-pozitif taşıyıcı annelerin bebeklerinde hepatit B aşısının tek başına etkili olduğu görüldü (20). Çünkü bu tip anne bebeklerinin genelde 12-18 aydan sonra enfekte oldukları düşünülmektedir.

Yvonnet ve arkadaşları (14), yenidoğanlarda hepatit B aşısının etkinliğini göstermek için Senegal'de yaptığı karşılaştırmalı çalışmada, taşıyıcı annelerin 11 bebeğinden 10'unun aşıdan önce uygulanması ile HBV enfeksiyonundan korunulduğunu gösterdi. Bunların hepsinde anti-HBs cevabı mevcuttu. Anti-HBs gelişmeyen bir bebeğin annesi diğerlerinden farklı olarak HBeAg-pozitif. Bizim çalışmamızda da anti-HBs gelişmeyen iki bebekten birinin annesi tek HBeAg-pozitif olan vakamızdı. Zonetti, İtalya'da kronik taşıyıcı annelerin çocuklarını yenidoğan döneminde aşıladığında, anti-HBs cevabını, birinci aşıdan 1 ay sonra % 39.4 ikinci aşıdan 2 ay sonra % 97.3, üçüncü aşıdan 1 ay sonra ve birinci yaşta % 100 olarak buldu. Biz ise anti-HBs cevabını birinci aşıdan sonra % 6.25 gibi düşük bir oranda saptadık. Bu oran ikinci aşıdan sonra % 31.25 üçüncü aşıdan sonra % 81.25, rapelden sonra ise % 87.50 idi.

Bütün bu çalışmalar, HBV aşısının geliştirilmesinin bağışıklamada önemli bir dönüm noktası olduğunu göstermektedir. Yalnız başına antikor uygulanması çocuğu her zaman korumayabilir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi yüksek riskli yenidoğanlara HBIG yapılmadan uygulanan aşılar ile önemli oranda immün cevap sağlanmış ve bunlar maternal antikordardan etkilenmemiştir. Yalnız bu bebeklere 5 mikrogramlık aşının birinci dozunun, ilk hafta içinde verilmesi ve birer ay ara ile iki doz daha uygulanması, birinci yılda rapelin yapılması halinde oldukça iyi sonuçlar alınır.

Ülkemizde HBsAg taşıyıcılık oranının küçümsenmeyecek derecede olduğu göz önüne alınırsa, toplum sağlığı açısından, kronik taşıyıcılık ve diğer komplikasyonların önlenmesi ve sağlıklı nesiller yetiştirmek için tüm gebeler

HBsAg açısından doğumdan önce taramalı ve HBsAg-pozitif bulunan gebelerin bebeklerine doğumdan hemen sonra bağışıklama yapılmalıdır. Çünkü perinatal enfeksiyonu önlemek hepatit B'yi kontrol için en önemli yollardan biridir. Hepatit B immün globülininin sağlanması zor ve pahalı olduğu durumlarda, özellikle HBsAg ve anti-HBe-pozitif veya HBeAg-negatif vakalarda ülkemizde bulunması daha kolay olan hepatit aşısı ile yetinilebilir.

Kaynaklar

1. Feist D. Vertikale transmission und schutzimpfung gegen hepatitis B. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987; 135: 455-9.
2. Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert C. *Infectious Diseases of Children*. St. Louis: C V Mosby, 1985: 103-38.
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-4.
4. Tümay GT. Hepatit B'nin anneden çocuğa geçişi. In: Cenani A, Yalçın E, eds. *Neonatojide Yenilikler*. İstanbul: Final, 1986: 123-31.
5. Brunell PA. Hepatitis. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 13th ed. Philadelphia: Saunders, 1987: 684-8.
6. Tada H, Yanagida M, Mishira J, Fujii T, et al. Combined passive and active immunisation for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 1982; 70: 613-9.
7. Crumpacker CS. Hepatitis. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: Saunders, 1983: 591-611.
8. Sidal M. Neonatal hepatit B'den korunma. In: Can G, Darendeliler F, eds. *Yenidoğan ve Prematürenin Temel Sorunları*. İstanbul: Er-diz, 1987: 196-203.
9. Zuckerman AJ. Perinatal transmission of hepatitis B. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1007-9.
10. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen carrier mothers. *J Infect Dis* 1983; 147: 185-90.
11. Beasley RP, Lin CC, Wang KY, Hsieh FJ, et al. Hepatitis B immune globulin efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981; 22: 388-93.
12. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94-8.
13. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, et al: Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. *JAMA* 1985; 253: 1740-5.
14. Yvonnet B, Coursaget P, Denis F, et al. Immune response to hepatitis B vaccination at birth. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1985; 136: 151-60.
15. Kane MA, Hadler SC, Margolis HS, Maynad JE. Routine prenatal screening for hepatitis B surface antigen. *JAMA* 1988; 259: 408-9.
16. Dönmez ME, Dalkılıç E, Kılıç H. Anne ve yenidoğan kan serumlarında HBsAg [özet]. In: Tümbay E, Anđ Ö, Karakartal G, eds. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (20-23 Nisan 1987, İzmir) Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1987: 250.
17. Özekici Ü, Ulusoy M, Perk M, Baydaş G. HBs (+) gebelerden doğan bebeklerde HBs (+)'lik insidansı [özet]. In: Tümbay E, Anđ Ö, Karakartal G, eds. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (20-23 Nisan 1987, İzmir) Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1987: 250.
18. Gerety RJ, Schweitzer IR. Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period and infancy. *J Pediatr* 1977; 90: 368-74.
19. Lee KY, Ip MH, Wong CW. Mechanism of maternal fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; 138: 668-71.
20. Tsai YT, Lo KJ, Lee SD, Wang JY, Wu TC. Immunoprophylaxis against hepatitis B virus infection: a controlled trial in infants born to HBeAg-negative HBsAg carrier mothers in Taiwan. *Chinese J Gastroenterol* 1984; 181-5.