

# HEPATİT B VIRUS(HBV) İNFEKSİYONLARINDA BULAŞ YOLLARI VE RİSK GRUPLARI-III:HBsAg'ın PERİNATAL GEÇİŞİ

A.Tevfik CENGİZ\*, Muzaffer GÖZ\*\*, Mehmet KIYAN\*\*\*

Anahtar Terimler:Hepatit B Virus, İnfeksiyon, Bulaş, Risk, Perinatal

Key Words:HBV, Infection, Contamination, Risk, Perinatal

## ÖZET

Bu yazıda Hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg)'nin perinatal geçişi ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir. HBsAg bulaşında anne-çocuk ikilisinin özellikleri üzerinde durulmuştur. Bu arada asemptomatik HBsAg taşıyıcılığının antenatal, natal ve postnatal olarak perinatal geçiş üzerindeki önemi irdelenmiştir. Ayrıca HBeAg ve DNPA'nın infektivite, kronik antijenemia ve HBsAg'in plasentadan geçişindeki etkinliği de vurgulanmıştır.

Parantral yol dışında en yoğun bulaşlar HBV taşıyıcı annelerden doğarlarda, perinatal olarak meydana gelmektedir. Bu yazıda konu ile ilgili çalışma sonuçları değerlendirilmiş ve bulaş oranları da not edilmiştir. Böylece HBsAg pozitif gebelerin, HBV infeksiyon zincirinin devamlılığını sağlayan önemli bir risk grubu olarak, toplum sağlığı açısından önemine işaret edilmiştir.

## SUMMARY

### Routes of Contamination and Risk Groups in Hepatitis B Virus

In this article, knowledges about perinatal transmission of Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) are scrutinized. We dwelled on the characteristics of mother and child in HBsAg transmission. Meanwhile the importance of asytmomatic HBsAg carriage for perinatal transmission is examined. Furthhermore, the effectiveness of HBeAg and DNAP on infectivity, chronic antigenemia and transmission of HBsAg through placenta is indicated.

Except the parenteral route, the most frequent route of infection is perinatally, from HBV carrying mothers to their newborns. In this article, repots about this subject are revealed and rates of infection are noted. Thus, we indicated the importance of pregnant women carrying HBsAg, as risk groups causing the duration of HBV infections.

HBsAg intrauterin ve ekstrauterin olarak bebeğe geçebilmektedir. HBsAg pozitif annelerden plasenta yolu ile veya doğum sırasında travmalarla annenin kanının,

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.Prof.Dr.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.Arş.Gör.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.Yrd.Doç.Dr.

dışkı, idrar ve vajen sekresyonunun çocuğa oral kontaminasyonu sonucu geçebilmektedir. Bu bulaşta anne-çocuk arasındaki yakın temas faktörü de etkili olabilmektedir(1,2,3).HBV'nin antenatal, natal ve postnatal olarak perinatal geçişi, asemptomatik taşıyıcılık oranının yükselmesi ile artmaktadır(4,5). Anne, asemptomatik HBsAg taşıyıcısı olabildiği gibi, gebeliğinin son trimestr'inde veya doğum sırasında HBV akut hepatiti de geçirmekte olabilir. HBV'nin, asemptomatik kronik taşıyıcı anneden çocuğa geçmesinin, toplumda virusun devamlılığını sağlayan en önemli yollardan birini oluşturduğu anlaşılmıştır(1,6,7). HBsAg'in plasentadan geçişinin gebeliğin 3.trimestr'inde, özellikle doğuma yakın zamanda olduğu, 1 ve 2.trimestr'lerde, genellikle geçiş olmadığına işaret edilmiştir. Normal plasentanın HBsAg'i geçirmediği, doğuma yakın zamanda, doğal olarak oluşabilen plasental bozukluk sonucu, geçirgenlik geliştiği vurgulanmıştır(8,9,10,11). HBsAg taşıyıcılığında toplumun sosyoekonomik düzeyinin coğrafik bölgenin ve çevresel faktörlerin etkinliği bulunmaktadır(6,7,12,13,14,15). Bu nedenle HBsAg'in plasentadan geçiş sıklığının sosyoekonomik durumları yetersiz toplumlarda yüksek olduğu, coğrafi bölgelerle, etnik gruplar arasında çarpıcı farklılık gözlemlendiği bildirilmiştir(12,16,17,18,19). HBsAg'in, ABD ve Batı Avrupa'nın normal popülasyonunda % 0.1, tropikal bölgelerde ve Doğu Asya'da % 3-25 oranlarına ulaştığı saptanmıştır(13,20,21). Kronik HBsAg taşıyıcı annelerden doğanlarda hepatit B ABD'de % 5-35, Doğu Asya'da % 40-52 oranlarında bulunmuştur(22,23). Gebeliğinin son döneminde veya doğum sırasında akut HBV enfeksiyonlu annelerin çocuklarının 2/3'ünde, 1-6 ay içinde HBsAg pozitifliğinin varlığı not edilmiştir(2,24). Anne yönünden de çok ciddi sonuçları olan HBV enfeksiyonu 2-3.trimestr'de başlamışsa, bebek özellikle infekte olabilmektedir. Annede yüksek titrede HBsAg veya HBeAg varsa erken doğumlar veya yenidoğanda 60-120 gün arasında, hepatitis tablosu ortaya çıkabilmektedir. Ülkelere göre bu şekilde bulaş olasılığı değişik oranlarda olmakla birlikte, ortalama % 40 kadardır ve plasental bulaş olasılığı daha düşük düzeyde olup, gebelik, HBV enfeksiyonunu duyarlandıran yönde etkili olmaktadır.HBeAg ve DNPA'nın infektivite, kronik antijenemia, kronik aktif hepatit oluşması ve HBsAg'in plasentadan geçmesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir(25,26,27,28,29). HBsAg'in plasentadan geçmesi için annede HBeAg ve DNA'nın varlığı gerektiğine işaret edilmiştir(26,30,31). HBeAg'in genellikle DNPA ile beraber bulunduğu, Dane partikül sayısı, HBsAg ve DNPA titreleri ile paralellik gösterdiği saptanmıştır(27,30,32). HBeAg pozitif HBsAg'li annelerin çocuklarının % 96-100 oranında, Anti-HBe pozitif HBsAg'li annelerin çocuklarının % 0-21 oranında HBV ile infekte oldukları, araştırmacılar tarafından bildirilmiştir(33). Anne kanında HBsAg ve HBeAg pozitif ise, HBV enfeksiyon riskinin % 80-90'a ulaştığı, HBsAg pozitif, HBeAg negatif veya HBsAg pozitif-Anti-HBe pozitif ise HBV enfeksiyon riskinin % 20'nin altına düştüğü açıklanmıştır(5,34,35). HBeAg'nin HBV'nin perinatal geçişinde önemli bir maternal faktör olduğu bilinmektedir(5,34,35).

Kaynar(36), 220 anne-kordon serumu ikilisini incelemiş ve 9 gebede (% 4.09) HBsAg pozitifliği, 211 gebede (% 95.90) negatifliğini göstermiştir. Çocuk dolaşım ve kordon kanlarında ise HBsAg pozitifliği 1 olguda(% 0.45) saptanmıştır. Bu gebelerin doğumu takiben 2 ay sonraki dönemde, 9 anne serumunun tamamında HBsAg pozitifliği devam etmiştir(% 100). Bu 9 anneden 3'ünün çocuğunda HBsAg pozitif(% 33.33) ve 6 olguda negatif (% 66.66) olarak belirlenmiştir. Bu verilere göre 3.trimestr gebelerde HBsAg insidansı % 4.09, kordon kanında % 0.45 olarak bulunmuş ve geçiş oranı 1/9(% 11.11) şeklinde belirlenmiştir. Bir çalışmada Rh uyumsuzluğu dışındaki hiperbilirubinemileri nedeniyle incelenen 78 yenidoğanla, bunlardan 12'sinin annelerinin ve kan uyumsuzluğu hiperbilirubinemisi olan 10 yenidoğanın olmak üzere 100 olgunun serumunda HBsAg, Anti-HBc IgM, HBeAg ve Anti-HBe mikroiela(EIA) ile araştırılmıştır(37). Bu 78 yenidoğandan 7'sinde (% 8.97) HBsAg, 1'inde(% 1.28) HBeAg, 2'sinde(% 2.56) Anti-HBc IgM pozitifliği saptanmıştır. Annelerden 4'ünde(%33.3) HBsAg, 2'sinde HBeAg(% 16.6) ve 1'inde(% 8.3) Anti-HBc IgM pozitif olarak değerlendirilmiştir. HBsAg ve HBeAg birlikte olumlu çıkan annenin bebeğinde HBsAg ve HBeAg göstergelerinin herüçü de pozitive göstermiştir. Annesiz olarak incelenen 66 bebeğin 6(% 9)'unda HBV göstergelerinden bir veya birden fazlası olumlu olarak izlenmiştir. Sinatra ve ark(38), 1978-1980 yılları arasında HBsAg-HBeAg ve Anti-HBe pozitif annelerin bebeklerine, vertikal olarak HBV geçişi olabileceğini göstermişlerdir. Tada(39) ve Beasley(40), HBsAg ve HBeAg pozitif annelerden doğan bebeklere doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde HBIg ve aşı uygulamasının % 94 oranında koruyucu olacağını bildirmektedirler. Goudeau ve ark(41), kronik HBsAg taşıyıcısı olan annelerden doğan bebeklerde Anti-HBs IgM araştırarak, in utero veya doğum sırası meydana gelen infeksiyonların belirlenebileceğini açıklamışlardır. Ewing ve Davidson(42) HBsAg pozitif annelerin bebeklerine, eğer anne HBeAg'da taşıyorsa Ig ve aşının, doğumdan hemen sonra uygulanması gereğini vurgulamışlardır. Bilgiç(43) vertikal geçişi % 11.76 olarak bildirmiştir. HBsAg ile birlikte HBeAg'da taşıyan annede bu geçiş olasılığı artmaktadır(42,44). Perk ve ark(45), İstanbul'da doğuma gelen 2216 anneden 106'sında(% 4.8) HBsAg pozitifliği gözlemişlerdir. Olgun, Dirik ve ark.(4) 330 annenin vena ve yenidoğanın kordon kanlarında EIA yöntemiyle HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBe araştırması yapmışlar, 20 mlU/MI'nin üstü değerleri, markerlar için pozitif olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışmada 300 gebenin 20'sinde(% 6.6) ve 300 kordon kanının 9'unda (% 3) HBsAg pozitifliği ile HBsAg'nun annelerden kordon kanına geçişini % 45 şeklinde not etmişlerdir. Anne-kordon ikilisinde 75(% 25) Anti-HBs pozitifliği ile, Anti-HBs'nin anneden kordon kanına geçişinde % 100 oranına ulaşmışlardır. HBsAg ve Anti-HBs'nin her ikisinin olumlu olduğu gebeye kordon kanı bulunmamıştır. Ayrıca kordon kanı HBsAg veya Anti-HBs yönünden olumlu olup da, annesi bu yönden olumsuz olguya rastlanmamıştır. HBsAg pozitif 20 anneden 4'ünde HBeAg(% 20) ve 7'sinde(% 35) Anti-HBe pozitif

bulunmuş, geriye kalan 9 annede(% 45) HBsAg ve Anti-HBe negatif bulunmuştur. HBsAg pozitif 9 kordon kanından 1'inde(% 11) HBe Ag, % 44.4'ünde Anti-HBe pozitif sonuç vermiştir. HBe Ag ve Anti-HBe negatifliği ise % 44.4 oranını göstermiştir.

Kordon kanı HBeAg veya Anti-HBe yönünden olumlu bulunanların annelerinin tamamında da seropozitiflik saptanmıştır. HBeAg'in anneden bebeğe geçiş oranı % 25, Anti-HBe'nin anneden bebeğe geçiş oranı ise % 57 olarak belirlenmiştir(4). Bu araştırmacılar HBsAg pozitif 20 anneden 9'unun bebeğinin kordon kanında(% 45) HBsAg pozitifliğine işaret etmişler. Gebelerin 6'sında intrauterin geçiş gözlenmiş ve HBsAg bu olgularda doğumda kordon kanında ve 6 ayın sonunda bebeklerde pozitif olarak değerlendirilmiştir. HBsAg asemptomatik taşıyıcılık oranının yükselmesi ile birlikte, perinatal HBV geçişi de artmaktadır(4). Dönmez ve ark.(46) gebelerde HBsAg pozitifliğini % 9.45, HBsAg'in kordon kanı geçişini % 0, Satar ve ark(47) gebelerde HBsAg pozitifliğini % 10.5, HBsAg'in kordon kanına geçişini % 0 olarak açıklamışlardır.

HBsAg pozitif anneler, bebekleri için bir risk faktörüdür. İnfeksiyonun yaklaşık % 5'i antenatal dönemde meydana gelmekte, % 95'i ise perinatal veya postnatal dönemde gelişmektedir. Anneden alınan antijen tamamen kaybolabileceği gibi, kronik aktif hepatit veya fulminant hepatit meydana getirebilir. Bu arada herhangi bir karaciğer patolojisi gelişmeden, sadece persisten antijenemi oluşabilir(34,35,48,49). Gelişmekte olan toplumlarda hepatitis B virus(HBV) infeksiyonu çoğunlukla bebeklik veya çocukluk döneminde görülmektedir(50,51). Anneden bebeğe geçiş, gebeliğin geç döneminde yada doğum sırasında virusun plasentadan geçişi ile veya amnion sıvısı yada maternal kanın bebek tarafından yutulması ile olabilir. Özellikle çatlak meme bulguları olan annenin emzirmesi sırasında da HBsAg geçişi sözkonusu olabilmektedir(34). Asemptomatik, kronik HBV taşıyıcılığı, doğurgan popülasyon ve çocukları açısından büyük önem taşımaktadır. Bu gruba giren annelerden bebeklerine HBsAg'in bulaşma sıklığı % 5'ten % 75'e kadar varabilen bir değişkenlik göstermektedir. İntrauterin veya doğum sırasında meydana gelen bulaşma erken veya prematüre bebek doğumu, neonatal hepatit gibi komplikasyonlar yanında yeni HBV taşıyıcısı bireylerin ortaya çıkmasına yol açabilir. HBsAg pozitif, asemptomatik kronik taşıyıcıların gebe popülasyonundaki durumunu ve bunlardan bebeklerine geçiş oranlarını belirlemek için, gebe ve kordon kanlarında revers pasif hemaglutinasyon yöntemi ile, % 1 yalancı pozitifliği de dikkate alarak, HBsAg araştırılması ve 4-6 ay sonrası yeni kontrollerin yapılmasının, toplum sağlığı açısından büyük yararları bulunmaktadır. Kaynar(36), bu yöntemle çalışmalarını değerlendirmiştir. Sağlıklı 100 gebenin 12'sinde HBsAg pozitifliği ve asemptomatik HBV taşıyıcılığı belirlemiştir(% 12). Bunlardan sadece 1 tanesinin kordon kanında HBsAg pozitifliği not edilmiştir(% 8.3). HBsAg pozitif annelerin

yeni doğan bebeklerinin sağlık durumunun değerlendirimi sonucu 1 prematüre, 3 dismatüre olgusuna rastlanmıştır. Neonatal hepatit klinik bulgusu ise saptanamamıştır(36).Skinhol ve ark.(52) 53 anne-çocuk çiftinin hiçbirisinin kordon kanında HBsAg bulamamışlardır. Papanvengelow ve ark.(23) Yunanistan'da 14 anne-çocuk çiftinden, 2 kordon kanında HBsAg bulgularını bildirmişlerdir. Aycola ve ark.(53) ise menstruel kan ve semende HBsAg varlığını incelemişlerdir. Erzurum Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada tüm hepatitli olgular içinde gebelerin oranı % 72.7 şeklinde açıklanmıştır(54).

Parenteral yol dışında en yoğun bulaşlar HBV taşıyan annelerden doğarlarda, perinatal olarak meydana gelmektedir. Bu bulaşların çoğu, gebeliğinin son 6 ayında akut viral hepatit geçiren annelerin çocuklarında ortaya çıkmaktadır. HBV taşıyıcı annelerden doğan çocukların Tayland'da % 40, Japonya'da % 48 oranında infekte ve taşıyıcı oldukları bildirilmektedir(55). İnaba ve ark.(56)'da cinsel ilişki ile HBsAg geçişini irdelemişlerdir. HBsAg taşıyıcı annelerden doğarlarda bu oranlar % 50-75'e, HBeAg ve Dane partikülü bulunanlarda % 100'e ulaşabilmektedir(17,57). Gebeliği süresince hepatit geçirmiş olanlardan ve devamlı HBsAg taşıyıcılarından doğacak çocuklara HBV bulaş olasılığı çok fazladır. Bebek bulaşları ile ilgili gerekli önlemlerin alınması, doğumdan hemen sonra HBsAg antiglobulin uygulaması ve HBsAg negatif gebelerin, bulaş riski bulunan ortamlardan uzaklaştırılması öncelikli konulardır. Doğumdan önce her gebede HBsAg aranmalı, HBsAg pozitif anneden doğan çocuklar kontrolde tutulmalı, kronik antijenemi ve kronik aktif hepatit olasılığına karşı Ig, koruyucu olarak yapılmalıdır(33,58,59,60,61). Annede HBsAg pozitifliği ile bebek hepatit B virus marker pozitifliği arasında sıkı ilişki bulunduğu gösterilmiştir(62). Gebeliğin 3.trimestr'inde akut hepatit geçiren anneden doğan çocukların 2-4 aydan itibaren kronik taşıyıcı haline dönüşebildikleri gösterilmiştir. HBsAg ile birlikte Anti-HBsAg'inde bulunuşu anne-bebek arası geçişinin önemli göstergeleridir(63,64). İnfeksiyon riski HBsAg pozitif taşıyıcı anne oranı ile ilgilidir ve seropozitiflik bazı ülkelerde % 40 oranlarına ulaşabilmektedir. HBV fötüsü in utero infekte edebilmesine karşın, infeksiyon genellikle doğum sırasında anne kanının bebek dolaşımına sızması ağız yolu ile alınması ya da kanın inokülasyonu sonucu olmaktadır(48,49,65). HBsAg pozitif annelerin saptanarak, bunlardan doğacak çocuklarda, gerekli önlemlerin alınması önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımızda bulunmaktadır. HBsAg özellikle HBeAg pozitif anneden doğan bebeklere HBIg yapılması ile, bu bebeklerin HBsAg taşıyıcısı olması % 75-80 önlenilmektedir(48,49,66). HBIg'nin ilk 24 saat içinde, 0.5 ml kas içi verilmesi ve aynı dozun 3 ve 6. aylarda tekrarlanması önerilmektedir.

Tuncer ve ark(67) 100 anne-kordon serumu ikilisinde EIA ile HBsAg araştırmışlar ve anne seropozitifliğini 7(% 7) olarak açıklamışlardır. Bunların bebeklerinde 4'ünün (% 57.1) kordon kanında HBsAg pozitifliğini göstermişlerdir. HBsAg negatif annelerden doğan bebeklerin tümünde HBsAg

negatifliği gösterilmiştir. HBV'nin anneden fötüse geçişinin, doğum sırasında annenin hepatit olması ile yakın ilişkisi üzerinde durulmuş ve HBsAg negatif annelerden doğan bebeklerin de HBsAg negatif olacağı vurgulanmıştır(64). Beasley ve ark(68) HBeAg-HBsAg birlikteliğinin HBsAg geçişinde oldukça etkin olduğunu, Mollica ve ark(63) HBsAg'in anneden kordon kanına geçiş oranını 5/9, Papaevangeleau ve ark(23) 3/18 olarak vermektedir. Bu nedenle HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklere HBIg uygulaması yaran üzerinde durulmuştur.

HBV infeksiyonlarının önemli bulaş yollarından birisinin de HBsAg pozitif annelerden, bebeklerine bulaş olduğunu açıklayan bu yazıda, HBsAg pozitif gebelerin infeksiyon zincirinin devamlılığını sağlayan önemli bir risk grubu oluşturduğu hakkındaki bilgiler gözden geçirilmiş ve konunun toplum sağlığı açısından önemi üzerinde durulmuştur.

## KAYNAKLAR

- 1- Kiernan WT, Ramgopal N.:Viral hepatitis:Progress and problems.N Am Clin Med 63:611, 1979.
- 2- Wands RJ.:Viral hepatitis and its effect on pregnancy. Clin obst.Gyn.22:301, 1979.
- 3- Advances in viral hipatitis.Rep Who Exp Com On Viral Hepatitis, Techn Rep.Series 602.Wrld Health Org Genova, 1977.
- 4- Olgun N, Dirik E, Kavukçu S, Şaşmaz E, Bahar E, Güner S, Okuyan M.:İzmir yöresinde hepatitis B virüsünün perinatal geçiş sıklığı. İnfeksiyon Dergisi 5:117-120, 1991.
- 5- Chendan Y.:Perinatal transmission of hepatitis B virus in high incidence contries.J Virol Meth 17:69, 1987.
- 6- Skinhol P.:Infection with hepatitis B virus in infancy. Arch Dis 53:746, 1978.
- 7- Tabor E, Gerety JR.:Hepatitis B virus infection in infants and toddlers in Nigeria:The need for early intervention.J Pediat 95:647, 1979.
- 8- Gerety JR, Schweitzer LL.:Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period infancy.J Pediatr 90:368, 1977.
- 9- Holzbach TP.:Australia antigen hepatitis in pregnancy.Arch Intern Med 130:234, 1972.
- 10- Hieber PJ, Dalton D, Shorey J, Conbes B.:Hepatitis and pregnancy.J Pediatr 91:545, 1977.
- 11- Matsuda S, Igarashi H, Umenai T, Sasaki T, Ishida N.:Australia antigen in amniotic fluid.Lancet 1:117, 1972.
- 12- Perrillo PR, Gelb L, Cambell C, Wellinghoff W, Ellis RF, Overby L, Aach Dr.:Hepatitis B antigen DNA polymerase activity and infection of household contacts with hepatitis B virus. Gastroenterol 76:1319, 1979.
- 13- Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, Kawana T.: Akut hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen.J Pediat 97:768, 1980.
- 14- Lange W, Masihi KN.:Epidemiology and economic importance of hepatitis B in the federal Republic of Germany. Post Grad Med J 63(Suppl 2):21, 1987.
- 15- Pasquini P, Kahn HA, Pleggi D et al.:Prevalence of hepatitis B markers in Italy. Am J Epidemiol 118:699, 1983.
- 16- Derso A, Boxall EH, Tarlow MJ, Flewett TH.:Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups.Brit J Med 1:949, 1978.
- 17- Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M.:e antigen and anti-e in

- serum of symptomatic carrier mothers, as indications of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294:746, 1976.
- 18- Steere CA, Lewis DH, Miller JD.:Hepatitis B infection in hospital personnel during an eight-year period.*Am J Med* 70:924, 1981.
- 19- Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H.:An epidemiologic study of hepatitis B virus in Okinawa and Kyushu, Japan.*Am J Epidemiol* 118:787, 1983.
- 20- Sobeslavsky O.:Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries:A who collaborative study. *Bull World Health Org* 58:621, 1980.
- 21- Ward R, Krugman S.:Etiology, epidemiology and prevention of viral hepatitis. *Prog Med Virol* 4:88, 1962.
- 22- Okada K, Yamada T, Niyakawa Y, Mayumi M.:Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers.*J Pediatr*.87:360, 1975.
- 23- Papaevangelou G, Hoofnagle J.:Transplacental Transmission of Hepatitis B virus by symptom-free chronic carrier mother.*Lancet*, 2:746, 1974.
- 24- Schweitzer LI, Wing A, McPeak C, Spears LR.:Hepatitis and hepatitis associated antigen in 56 mother-infant pairs.*JAMA* 220:1092, 1972.
- 25- Ahtone J, Maynard JE.:Laboratory diagnosis of hepatitis B. *JAMA* 249:2067, 1983.
- 26- Cappel R, Cuyper F, Beers D.:e antigen and antibody, DNA polymerase and inhibitors of DNA polymerase in acute chronic hepatitis.*J Infect Dis* 136:617, 1977.
- 27- Ettenger BR, Tong JM, Landing HB, Mosley J, Malekzadeh HM, Pennisi JA, Uittenbogaart HC, Jordan CS, Wright H, Fine NR.:Hepatitis B infection in pediatric dialysis and transplant patients: Significance of e antigen. *J Pediatr*.97:550, 1980.
- 28- Shiata T, Karasawa T, Abe K, Uzawa T, Suzuki H, Oda T, Imai M, Mayumi M, Moritsuga Y: Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus.*J Infect Dis* 136:571, 1977.
- 29- Tiku LM, Makhdooni MG, Beutner RK, Nath N, Ogra LP.:Hepatitis B e antigen and antibody activity in hepatitis B virus infection.*J Pediatr*.95:76, 1979.
- 30- Berris B, et al.:Hepatitis B virus DNA in asymptomatic HBsAg carriers comparison with HBeAg, anti-HBe status, *J. Med. Virol.*23(3) 233-239, 1987.
- 31- Yanagida M, Horiguchi S, Fyji T, Okada K, Nakao C, Ishikawa S, Baba K, Mayumi M.:Failure of materno-fetal transmission for small as well as large molecular hepatitis B e antigen.*J Pediatr*. 95:76, 1979.
- 32- Chien YD, Vyas NG.:Correlation of the hepatitis B surface and e antigens. *N Engl J Med* 299: 1253, 1978.
- 33- Reesink HW, Reering EE, Lafeber JB, Schut LT, Benschop BJ, Brummelhaus JH.:Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. *Lancet* 436-sept, 1979.
- 34- Krugman S.:Viral hepatitis:1985 update.*Pediatr Rev* 7:3, 1985.
- 35- Krugman S, Katz LS, Gershon AA.:Viral hepatitis. *Infectious Diseases of children*. 5 th edition'da. St.Louis, CV Mosby Company, 1985. 103-134.
- 36- Kaynar V.:Hepatitis B virus yüzey antijen(HBsAg) in anneden çocuğa plasenta yolu ile geçişi. *Mikrobiyol Bül* 16:197, 1982.
- 37- Ertem E, Bilgiç A.:Sağlıklı yeni doğanlarda TORCHES araştırılması.*İnfeksiyon Dergisi* 2(3):245, 1988.
- 38- Sinatra FR, Shah P, et al.:Perinatal transmitted hepatitis B virus.*Pediatrics* 70:557, 1982.
- 39- Tada H, Yanagida M, et al.:Combined passive and active immunisation on for preventing perinatal transmission on hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 70:613, 1982.

- 40- Beasley RP, Chin-Yun LG, Roan CH.:Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus. *Lancet* 2:1099, 1983.
- 41- Goudeau A, et all.:Lack of anti-HBe IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B infection.*Lancet* 2:1103, 1983.
- 42- Ewing CL, Davidson DC.:Fatal hepatitis B in infant born to a HBsAg carrier with HBeAb.*Arch Dis Child* 60:265, 1985.
- 43- Bilgiç A, Bilgin O, Dikmen A, Bilgehan A.:Hepatitis B surface antigen study in maternal and umbilical cord blood.*Aegean Med J* 9:11, 1980.
- 44- Delephane D, Schulman ST.:Immunoprophylaxis for infants born to HBsAg positive mothers. *Lancet* ii:170, 1983.
- 45- Perk Y, Badur S, Altınkaya N, Aydınlı K, Arvas A, Ataoğlu N, Taşdelen E, İltar Ö.:Aşılana HBsAg pozitif anne bebeklerinde Anti-HBs düzeyleri. 19. Türk Pediatri Kongresi, 27-31 Mayıs 1991, İstanbul.
- 46- Dönmez M,Dalkılıç H.:Anne ve yenidoğan kordon kan serumlarında HBsAg.1.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Nisan-1987, İzmir.
- 47- Satar M, Aksu H.:Anne ve yenidoğan bebek serumlarında HBsAg ve HBeAg insidansı.XXX1.Milli Pediatri Kongresi, Mayıs 1988, İzmir.
- 48- Deinhardt F, Gust ID.:Viral hepatitis.*Bull Wrld Hlth Org* 60:661, 1982.
- 49- Woo D, Cummuns M, Davies PA, Harvey DR, Hurley R, Waterson AP.:Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London Hospitals. *Arch Dis Child* 54:670, 1979.
- 50- Francis DP.:Selective primary health care:Strategies for control of disease in the developing world 11. Hepatitis B virus and its related diseases.*Rev Infect Dis* 5:322, 1983.
- 51- Taneli B, Kültürsay N.:Ege bölgesinde çocukluk çağı hepatit epidemiyolojisi.*Ege Üniv. Tıp Fak. Derg.* 26:541, 1987.
- 52- Shinkol P,Olesen H,Cahn J.:Hepatitis associated antigen in pregnant women. *Acta Path Microbiol Scand* 80:362, 1972.
- 53- Aycola EA, Odelola HA, Ladipo CA.:Hepatitis B surface antigen in menstrual blood and semen. *Int J Gynecol Obstet* 18:185, 1980.
- 54- Babacan M, Aytekin H.:Klinikte viral hepatitis ve gebelik.Uludağ viral hepatit sempozyumu, 5-9, 1977.
- 55- Schweitzer IL, Dunn AEG, Peters RI, et all.:Viral hepatitis B in nenates and infants.*Am J Med* 55:762, 1973.
- 56- İnaba N, Ohkawa R, Matsuura M, Kudoh J, Takamizawa H.:Sexual transmission of hepatitis B surface antigen:Infection of husband by HBsAg carrier state vives.*Br J Veneral Dis* 55:366, 1979.
- 57- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et all.:Vertical transmission of hepatitis B in Taiwan *N Engl J Med* 292:771, 1975.
- 58- Hansson GB.:Antibodies to hepatitis B surface and core antigens in haemophiliacs and their contacts among hospital personnel.*Scand Infect Dis* 9:167, 1977.
- 59- Kohler FP, Dubois SR, Merril AD, Bowes AN.:Prevention of chronic neona tal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 291:1378, 1974.
- 60- Jhaveri R,Rosenfeld W,Salazar DJ, Dosik H, Cheng C, Evans FH.:High titer multiple dose therapy with HBLg in newborn infants of HBsAg positive mothers.*J Pediatr* 97:305, 1980.
- 61- Najem GR, Louria BD, Thind SI, Lavenhar AH, Gocke JD, Baskin ES, Miller AM, Frankel JH, Votkin J, Jacobs GM, Weiner B.:Control hepatitis B infection.*JAMA* 245:153, 1981.
- 62- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szummers W, Chen KP.:Incidence of hepatitis B virus infection in preschool children in Taiwan.*J Infect Dis* 146:198, 1982.



- 63- Mollica F, Musumeci S, Fischer A.:Neonatal hepatitis in five children of a hepatitis B surface antigen carrier women.J Pediatr 90:949, 1977.
- 64- Tong MJ, Thursby M, Rakela J, Peak C, Edwards VM, Mosley JW.:Studies on the maternal infant transmission of the viruses which cause acute hipetitis.Gastroenterol 80:999, 1981.
- 65- Özekici Ü, Ulusoy M, Perk M, Baydaş G.:HBs pozitif annelerin bebeklerinde HBsAg pozitiflik oranı. İnfeksiyon Dergisi 2:257, 1988.
- 66- Gunby P.:California Battles perinatal hepatitis B.JAMA 247:1238, 1982.
- 67- Tuncer İ,Fındık D.:Anne ve bebek kordon kanında hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2:261, 1988.
- 68- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun LS, Szummers W.:Hepatitis B immunoglobulin(HBLg) efficacy in the interruptuon of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Lancet 2:388, 1981.