

HBsAg POZİTİF ANNELERDE DOĞAN BEBEKLERİN GEN HEVAC-B AŞILAMA PROGRAMI SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Lügen Cengiz*, İdris Koçak*, İsmail Reisli**, A. Tevfik Cengiz***

ÖZET

Hepatit B virus enfeksiyonunun önlenmesi için seçici erişkin immünizasyonu ile birlikte bebeklerin de rutin olarak immünizasyona tabi tutulması yeni bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında doğumlarını yapan değişik yaş dilimlerinden kadınların HBV markerleri ELISA yöntemi ile araştırılmış HBsAg pozitif-anti-HBs negatif olan 120 kadın çalışma kapsamına alınmıştır. Bu kadınlardan doğan 120 bebeğe hepatit B immunglobin (HBIG) yapılmış ve aynı zamanda 0, 1, 6. aylarda üç doz Gen Hevac-B (Pasteur) aşısı uygulanmıştır. Bu aşılama programı ile 120 bebekten 111 inde (% 92.33) koruyucu-nötralizan anti-HBs antikorlarının varlığı not edilmiştir. Aşılamadan sonraki 12, 15 ve 18. aylarda yapılan anti-HBs kontrolleri sonucunda 9 bebekte (% 7.67) anti-HBs oluşmadığı gözlenmiştir. Bu antikor yanıtınsızlığı açıklayacak yeterli veri bulunamamış, bu çocuklar ayrıca değerlendirilmek üzere kayıt edilmiştir.

HBV aşısı uzun dönem korunma sağladığı için, özellikle HBV'nin yüksek endemik olduğu toplumlarda, rutin bebek immünizasyonu için uygun bulunmaktadır. Bizim bulgularımız da HBV enfeksiyonlarında, bireysel korunma için, aşılama programlarının önemini yansıtmaktadır.

Anahtar kelimeler: HBV, HBsAg, aşı, bebek

SUMMARY

The Result of the Immunisation Program With Gen Hevac-b of the Babies Whose Mothers were HBsAg Positive

Routinely immunisation of the babies with selective adult immunisation is a new strategy to prevent hepatitis B virus (HBV) infections.

In the study, women who gave birth in Ankara University Medical School Obstetrics and Gynecology Department were tested with ELISA for their HBV markers. HBsAg positive and anti-HBs negative 120 women included the study. After delivery, the babies were passively immunized with HBIG and vaccinated with Gen Hevac-B (Pasteur) as three doses at 0, 1, 6 th months.

Protective neutralizing anti-HBs antibodies were detected in 111 (92.33 %) babies with this immunisation program. The remaining 9 (7.67 %) babies were also tested at 12, 15, 18 th months. After the end of the program no detectable anti-HBs was found. We couldn't find any reasonable explanation to the responsiveness of the vaccination program and the babies were registered for further investigation.

HBV vaccination provides long term prevention against HBV infections and routinely baby immunisation in highly endemic populations seems reasonable. Our results reflected the importance of vaccination program for assuring the individual defence against HBV infections.

GİRİŞ

HBV enfeksiyonları, dünyada oldukça yaygın görülmektedir. Dünyada 300 milyon kadar çoğu sağlıklı HBV taşıyıcısı bulunduğu sanılmaktadır (1,2). HBsAg'nin portörlerin tükürüklerinde, ter, semen, menstruasyon sıvısı ve vajinal salgılarda bulunduğu gösterilmiştir (3-6). HBV enfeksiyonlarından korunmak için hasta veya portörlerden bulaşmayı önlemek yanında, bireysel immünizasyon çalışmalarına da gi-

dilmektedir. HBV enfeksiyonlu kişilerin kan ve vücut sıvılarında yüksek oranlarda virus bulunabilmektedir. Kan yoluyla bulaşma yanında, perkütan yaralanma, kapalı temas ile cinsel ilişki HBV bulaşında önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Anneden bebeğe geçiş sıklıkla, doğum sırasında olmaktadır (5, 7, 8).

HBV enfeksiyonlarının yüksek morbidite ve mortalitesi, yeterli tedavinin olmaması, etkin ve güvenilir aşıların varlığı, korumayı ön plana çıkarmaktadır (9, 10). HBV aşısı kullanımına ilk defa 1980-1981'de baş-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

** A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

lanmıştır. HBsAg taşıyıcısı insanların plazmasından saflaştırılan HBsAg'nin 2.8 üre, pepsin ve 1/4000 formalin ise inaktive edilmesi ve tiomersol eklenmesi ile plazma aşılı oluşturulmuştur. (6, 11, 12). Rekombinant aşılı ile 1986 yılında kullanıma girmiştir. HBsAg partikülleri saflaştırılarak Saccharomyces cerevisiae maya hücrelerinde ekspres edilmiş ve sentetik yolla çoğaltılmıştır. Chinese Hamster Ovary hücrelerinde elde edilen rekombinant HBV aşısında HBs yanında Pre-S1 ve Pre-S2 antijenleri de bulunmaktadır. 0, 1, 6. aylarda uygulama ile % 96-100 olumlu immün yanıt alınabilmektedir (13). Rekombinant aşılıların da plazma aşılıları kadar etkin, güvenilir ve benzer immünojen olduğu saptanmıştır (14, 15).

ABD'deki çalışmalar göstermiştir ki, kronik HBV infeksiyonunun önlenmesi için, bebekler ve çocuklarla, gençler ve erişkinler arasındaki geçişin mutlaka kesilmesi gerekmektedir. Seçici erişkin immünizasyonu, infeksiyon oranını düşürmede yetersiz kalmıştır. Çünkü, herhangi bir risk grubunda olmayan yaklaşık üçte biri infekte erişkin birey gözden kaçmıştır (8, 16). Bunun üzerinde yeni bir strateji geliştirilmiştir. Bu yöntemle tüm gebe kadınlar perinatal geçişi önlemek için HBsAg açısından taramakta, bebekler rutin olarak immünizasyona tabi tutulmakta ve aynı zamanda yüksek risk altındaki erişkinlerin immünizasyonuna devam edilmektedir (7, 17-19).

Bu çalışmamızda doğum yapan annelerden, HBsAg seropozitifliği bulunanların bebeklerinde Gen Hevac-B rekombinant aşı uygulaması yapılmış ve HBV serolojik markerları araştırılarak serokonversiyon ile immün cevap oluşumu gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğumlarını yapan değişik yaş diliminde 120 anneden, HBsAg pozitifliği gösterenler not edilmiş ve bu olguların serumunda ayrıca anti-HBs markırlarına bakılmıştır. HBsAg pozitif ve anti-HBs negatif annelerin bebekleri çalışma grubunu oluşturmuştur. (18, 19). Bu grup içine giren bebeklere doğumda HBIG yapılmış ve 0, 1, 6. aylarda Gen Hevac-B 0.5 ml dozunda, IM olarak uygulanmıştır.

Gen Hevac-B (Pasteur) aşısının etkinliği 12. ve 15. aylarda kontrol edildi. HBsAg negatif anti-HBs pozitif ise korunma başarılı olmuş demektir.

HBV markerları ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Wellcozyme-HBsAg, insan serum veya plazmasında,

hepatit B yüzey antijeninin tesbitinde kullanılan, hızlı ve duyarlı bir enzim immunoassay yöntemidir. Antijen üzerindeki farklı noktalarda reaksiyona giren iki spesifik monoklonal antikoru, eş zamanlı tepkimesinden yararlanılmaktadır. Wellcozyme anti-HBs testinde ise, mikrokuyucuk yüzeyindeki HBsAg üzerine, örnekteki anti-HBs'nin tutunması sağlanmaktadır (20, 21).

BULGULAR

Doğumlardan sonra anti-HBs negatifliği gözlenen 120 bebekten 104 ü 6 ve 12. aylarda serokonversiyon göstermiş ve 15. ayda anti-HBs pozitif olgu sayısı 110 olmuş ve 18. ayda 9 bebek anti-HBs negatif olarak kalmıştır. Bu şekilde 3 doz aşılıdan sonra 120 bebekten 111 inde (% 92.33) anti-HBs varlığı not edilmiştir. Bu aşılama programındaki gruptan % 7.67'sinde anti-HBs oluşmamıştır.

Bulgularımız Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: HBIG ve Gen Hevac-B aşı uygulaması yapılan bebeklerin anti-HBs seropozitifliği

Süre	Anti-HBs	
	Pozitif	Negatif
0 ay	-	120
6 ay	104	16
12 ay	104	16
15 ay	110	10
18 ay	111	9

TARTIŞMA

HBV aşılı ml'de 10-40 mikrogram HBsAg proteini içerecek şekilde hazırlanmıştır. Erişkinlerde 1 ml dozunda üç defa uygulanan aşı, yenidoğanda 0.5 ml dozunda verilebilmektedir. Aşı uygulamasında genellikle önerilen bir ay ara ile iki doz aşı ve ilk dozdan 6 ay sonra 3. doz aşının yapılmasıdır. Hızlı antikor cevabı sağlanması istenen olgularda ise 0,1 ,2. aylarda üç doz aşı yapılabilmektedir. İlk dozdan 12 ay sonra rapel gereğine de işaret edilmiştir. 3 haftalık aşı uygulaması ile de erken ve uzun süreli koruma sağlanabilmektedir. 21. günde % 40, 82. günde % 91 koruyucu antikor titresi oluşabilmektedir (22-24). Aşı uygulama bölgesi erişkinde deltoid kas, çocuklarda ise ön bacak kasıdır. Gen Hevac-B rekombinant, 20 mikrogram/ml HBsAg

içeren ve çocuk dozu 0.5 ml olarak verilen bir aşı olup, kas içi olarak 0,1, 2, 12. aylarda uygulanabilen bir aşıdır (22).

Bizim çalışmamızda üç doz aşı programı uygulanmıştır. Aşı öncesi HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc antikorları negatif olanların programı alınması önerilmektedir (11). Dünya Sağlık Örgütü korunmada ilk olarak risk gruplarının aşılmasını önermektedir. HBsAg pozitif annelerin bebekleri de yüksek risk grubunda bulunmaktadır. Amerika'da (Atlanta) Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) ve Amerikan Pediatri Akademisi annenin serolojik durumuna bakılmaksızın, tüm yenidoğanların aşılmasını önermektedir (7, 25). HBsAg pozitif anneden doğanlarda ise aşı ile birlikte HBIG de önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da bu yola gidilmiş ve HBsAg pozitif annelerin bebeklerinde doğumda HBIG yapılmıştır.

İnfeksiyonun endemik özelliğine göre de aşılama programı önerilmiştir. Yüksek riskli bölgelerde (HBsAg prevalansı % 5 den yüksek) başlıca bulaşma yollarından birisi anneden bebeğe vertikal geçiş olarak bildirilmiştir. Bu endemik bölgelerde yenidoğanların aşılama, uzun süreli korumada etkili olabilmektedir. Bu durumda tüm yenidoğanların aşılama önerilmektedir. Düşük prevalans (< % 2) olan bölgelerde ise, risk gruplarında ve gebelerde tarama ve gerek görülürse aşılama önerilmektedir (25, 26). HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere ise 24 saat içinde aşı ve HBIG yapılmaktadır (27). HBsAg pozitif anneler eğer immünizasyon yapılmışsa çocuklarını emzirebilirler (28).

HBV infeksiyonunun yüksek veya orta derecede endemik olduğu ülkeler için aşının okul dönemi immünizasyon şemasına eklenmesi önerilmiştir. Erken bebeklik döneminde immünizasyon, infeksiyon geçişini büyük oranda azaltabilir ve kronik infekte bireylerin sayısını etkileyebilir (12, 29). Düşük endemik bölgelerde ise, örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde sadece yüksek risk altındaki erişkinlerin immünizasyonu hedeflenmektedir (12, 29, 30).

İmmünize infantlarda 12. ayda antikor düzeyine bakılması istenmekte ve HBsAg saptanması, immünizasyonun başarısızlığının göstergesi olarak bildirilmektedir. Anti-HBc ile anti-HBs pozitifliğinin olması, infeksiyonun olduğunu fakat aşılama ile modifikasyon olduğunu göstermektedir. Tek başına anti-HBs pozitifliği ise aşıya bağlı immüniteyi göstermektedir (31). HBV infeksiyonundan korunmada, nötralizan antikor olan anti-HBs sorumludur. Aşı ile olan immünitede anti-HBs oluşurken, infeksiyon sonrası gelişen immünitede

anti-HBs ve anti-HBc oluşmaktadır.

0, 1, 6. aylarda aşı uygulanmasında, anti-HBs düzeyleri, 7-10. aylarda pik düzeye ulaşmaktadır (31). Aşılama sonrası yüksek antikor düzeyi olanlarda immünite daha uzun sürmektedir. Aşı ile birlikte immün serum globülin verilmesi, aşı yanıtını etkilememektedir. Kullanımda olan aşılarla erişkinlerde % 90'ın üzerinde immünite sağlanmaktadır. HBsAg pozitif annelerden doğan bebeklerde aşı ve HBIG uygulaması ile % 95 koruyuculuk sağlanmaktadır. Zaman içinde antikor düzeyinde düşüklük görülmektedir. Delage ve arkadaşları (32) bu oranı 5 yıllık izlem sonunda % 86 olarak bulmuşlardır. Aşı yapılanların % 30-50'sinde 7-9 yıl içinde koruyucu antikor düzeyi saptanamamaktadır (33). 5-7 yıl içinde ek doz aşı yapılması önerilmektedir (25).

Bu çalışmada Gen Hevac-B aşılama programında % 92,33 serokonversiyon yanında, % 7,67 oranında anti-HBs oluşmaması saptanmıştır. Hepatit B aşısı olanların % 5-10'unda koruyucu antikor oluşmamaktadır. Denatüre aşıların kullanımı ile kronik hastalıkların varlığında bu yanıtızsızlık ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak yaşlılarda, şişmanlarda, sigara içenlerde, hemodiyaliz hastalarında, HIV infeksiyonunda ve immünespresyonda yanıt azalmaktadır (34). İmmünite oluşumunda genetik varyasyonlar da etken olabilmektedir (34). HLA-DR3 ve HLA-B8 antijenlerine sahip olanlarda aşı yanıtı yeterli olmamaktadır (35, 36). Erkeklerde kadınlara göre aşı yanıtı düşüktür (37). İlk aşı uygulamasına yanıt vermeyenlerde ikinci aşı uygulaması ile serokonversiyon görülebilir. Yetersiz immün yanıt olanlarda (< 10 mIU/l) ek üç doz rekombinant aşı uygulaması ile % 98, dört doz aşı uygulaması ile % 100 antikor yanıtı oluşmaktadır (> 10 mIU/l). Antikor yanıtı görülmeyenlerde ise 3 doz aşı sonrasında % 46 serokonversiyon görülmüş ve bu durum yavaş antikor yanıtı olarak yorumlanmıştır (38). Bizim çalışma grubumuz bebeklerden oluşmuş ve % 7,67 oranında antikor yanıtızsızlığını açıklayacak açık ve yeterli bir veri gözlenmemiştir. Bu gruptaki çocuklar ayrıca değerlendirilmek üzere not edilmiştir.

Aşı uygulama programında izlenen çocuklarda, aşıya bağlı herhangi bir yan etki ve olumsuzluk saptanmamıştır. Aşıya bağlı en sık görülen yan etkinin enjeksiyon yerinde ağrı (% 12) olduğuna işaret edilmiştir. Ateş % 2 oranında görülür. Myalji, artralji ve deri döküntüsü diğer yan etkilerdir. Guillain-Barre riski olduğuna dair yayınlar mevcutsa da, normal popülasyondan yüksek oranda görülmemektedir. Diğer virus infeksiyon-

larının taşındığını gösterir bir bulgu da yoktur (39).

Leblebicioğlu ve ark. (40) Gen Hevac-B Pasteur aşısını 0, 1, 2 ve 12. aylarda deltoid kas içine, 4 doz uygulayarak 66 tıp fakültesi öğrencisini aşılamışlar ve ELISA > 10 mIU/ml üzerinde anti-HBs düzeyi gösterenleri bağışıklanmış olarak kabul etmişlerdir. 12 ay sonra da olguların % 90.9 unda immün yanıt oluşmuş ve bunların % 76.7'sinde 100 IU/ml'nin üzerinde anti-HBs titreleri elde etmişlerdir. Erkeklerde % 88.6, kadınlarda % 93.5 oranında yanıt görmüşlerdir.

HBV'nin yüksek endemik olduğu tüm toplumlarda, infeksiyonların çoğu bebeklik veya erken çocukluk dönemlerinde meydana gelmektedir (8, 41). Bu sonuç bu toplumlardaki % 8-10 kronik infeksiyondan sorumlu olmaktadır. Zira kronik infeksiyon riski perinatal dönemde % 70-90 oranında iken, 6 yaş döneminde % 6-10 oranına düşmektedir (8, 41). HBV infeksiyonunun % 25 inden fazlasından sorumlu iken, dünyanın diğer bölgelerinde bu oran % 10 civarındadır. Bununla birlikte tüm bu toplumlarda 5 yaşından itibaren çocuklar, genellikle bireyden bireye geçiş yolu ile yüksek oranda kronik infeksiyon riski altındadır (8, 41, 42).

Rutin bebek immünizasyonu günümüzde, HBV aşısı uzun dönem korunma sağladığı için, uygun bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HBV'ye karşı immünize edilmiş bireylerin, tayin edilebilen antikorları olmasa dahi, 10 yıla kadar immün cevap geliştirdikleri saptanmıştır (43-45). Hemen hemen hiçbir immünize bireyde, yüksek risk altında olsalar dahi, kronik HBV infeksiyonu tesbit edilmemiştir. Bu grupta serolojik olarak iyileşmekte olan infeksiyonda da, kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom gelişmemektedir (46). Benzer şekilde, rutin infant immünizasyonun takibinde de, yaşa spesifik infeksiyon oranlarında dramatik düşüşler saptanmıştır ve bu bebeklerde geç dönem infeksiyon bulguları çok nadirdir (47, 48).

Sonuç olarak HBsAg pozitif annelerden doğan 120 bebek incelenmiş ve bunlardan 20 sinin (% 16.7) HBsAg pozitif olduğu gözlenmiştir. Bu 120 bebek Gen Hevac-B ile aşılama programına alınmış ve üç doz aşından sonra % 92, 33 oranında nötralizan anti-HBs antikorlarının olduğu gözlenmiştir. Bu bulgumuz HBV infeksiyonlarında, bireysel korunma için, aşılama programlarının önemini yansıtmaktadır.

Kanla temas olasılığı olan sağlık personeli ve hastalarla, HBsAg pozitif annelerin bebekleri yüksek risk grubundadır. Bu bebekler Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre, ilk olarak aşılama programına alınması gerekenler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, bu yönde sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Çetin ET: Viral hepatitin önemi. "G Yaylı (ed) Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma simpozyumu" kitabından S 1, 1990 Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul.
2. Kılıçturgay K: Türkiye'de viral hepatitler-Genel durum. Medikal Magazin, 1993; 91: 9-15.
3. Yaylı G: B tipi hepatitlerden korunma. "G Yaylı (ed) Viral Hepatit B'nin toplumdaki yeri ve korunma simpozyumu" kitabından S 31, 1990 Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul.
4. Lettau LA: The A, B, C, D and E of viral hepatitis: Spelling out the risk for health care workers. Infection Control and Hospital Epidemiology 1992; 13: 77-81.
5. Shapiro CW: Epidemiology of hepatitis B. Pediatrics Infect Dis J 1993, 12: 433-437.
6. Margolis HS, Schatz GC, Kane MA: Development of recommendations for control of hepatitis B virus infections: The role of cost analysis. Vaccine. 1990, 8 (suppl): 81-85.
7. American Academy of Pediatrics Committee of Infectious Diseases. Policy statement: Universal Hepatitis B immunisation. Pediatrics, 1992, 89: 795-800.
8. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC: Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis, 1991, 11: 84-92.
9. Koff RS: Hepatitis B today: Clinical and diagnostic overview. Pediatrics Infect Dis J, 1993, 12: 428-432.
10. Zmuness V, Stevens CE, Hardley E et al: Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in controlled trial in a high risk population in the United States. N Engl J Med 1980, 303: 833-841.
11. Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Douglas JR, Bennett JE (eds), Principles and Practice Infectious Diseases, 2th, ed. pp: 1204-1234, 1992, Churchill Livingstone, New York.
12. World Health Organization: Progress in the control of viral hepatitis: Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ, 1988, 66: 443-455.
13. Yap I, Guan R, Chan SH: Recombinant DNA hepatitis B vaccine containing pre-S components of the HBV coat protein-a preliminary study on immunogenicity. Vaccine 1992; 10: 439-442.
14. Zuccerman AJ: Immunisation against hepatitis B BMJ 1990, 46: 383-398.
15. Coursaget P, Bringer L, Sarr G et al: Comparative immunogenicity in children of mammalian cell derived recombinant hepatitis B vaccine and plasma derived hepatitis B vaccine. Vaccine 1992, 10: 379-382.
16. Alter MJ, Hadler SG, Margolis HS et al: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. JAMA, 1990, 263: 1218-1222.
17. Centers for Disease Control: Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunisation Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR, 99, 40 (RR-13): 1-20.

18. Robinson WS: Hepadnaviridae In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases 3rd ed. pp: 1204-1231, 1990, Churchill Livingstone, New York
19. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Hepatitis Viruses 1994; 59: 73-64.
20. Murex diagnostics: Wellcozyme Anti-HBs VK 40 (Amplified enzyme immunoassay for the detection of antibody to hepatitis B surface antigen) Central road temple hill Dartford, England DA 15 LR (test prospektüsü)
21. Wellcome diagnostic: Wellcome HBsAg VK 20/21 (Enhanced enzyme immunoassay for the detection of hepatitis B surface antigen) Dartford-England DA 15 AH (test prospektüsü).
22. Leblebicioğlu H: Hepatit B aşılıları *Kükem Derg*, 1991, 14 (1): 9-15.
23. Marchou B, Picot N, Chavenet P et al: Three hepatitis B vaccination provides protective immunity *Vaccine* 1993, 14: 1383-1385.
24. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA: Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine* 1991; 9: 807-809.
25. Ivarson S: Strategies for immunisation against hepatitis B in Western Europe. *Vaccine* 1993, 11 (suppl 1): 18-20.
26. West DJ, Calandra GB, Hesley TM et al: Control of hepatitis B through routine immunisation of infants: The need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. *Vaccine*, 1993, 11 (Suppl 1): 21-27.
27. Shapiro CN, Margolis HM: Impact of hepatitis B virus infection on women and children. *Infect Dis Clin North Am*, 1992, 6 (1): 75-96.
28. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: Hepatitis B report of the committee on infectious diseases (Red Book) 22th ed, pp: 238-256, 1991.
29. Maynard JE, Kane MA, Hadler SC: Global control of hepatitis B through vaccination role of hepatitis B vaccine in the expanded programme on immunisation. *Rev Infect Dis*, 1989, 11 (Suppl 3): 574-578.
30. Margolis HS: Prevention of acute and chronic liver disease through immunisation: Hepatitis B and beyond. *J Infect Dis*, 1993, 168: 9-14.
31. Koff RS: Hepatitis B and D. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds) *Infectious Diseases* 1 th ed. pp: 709-716, 1992 WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich Inc., Philadelphia.
32. Delage G, Remy-Prince S, Montplaisir S: Combined active-passive immunisation against hepatitis B virus: Five year follow-up of children born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12: 126-130.
33. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*, 1986, 315: 209-214.
34. Hess G, Hingst V, Cseke J et al: Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992, 11: 334-340.
35. Catterel AP, Murray-Lyon IM: Strategies for hepatitis B immunisation. *Gut*, 1992, 33: 576-579.
36. Delcanto R, De Vries RRP, Schalm SW: Human leucocyte antigen (HLA) in neonates with inadequate response to hepatitis B vaccination. *Vaccine*, 1993, 11: 983-985.
37. Westmoreland D, Player V, Heap DC et al: Immunisation against hepatitis B-what can we expect. *Epidemiol Infect* 1990, 104: 499-509.
38. Chriske HW, Bock HL, Clemens R: Immunogenicity of repeated injections of recombinant hepatitis B vaccine in low and non-responders. *Occupational health for health care workers. International Congress on Occupational Health. Harberg-Grundwerk*, 1993 pp: 177-180.
39. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB et al: Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med*, 1992, 92: 254-256.
40. Leblebicioğlu H, Günaydın M, Furtan F ve ark: Tıp Fakültesi öğrencilerinde hepatit B aşılama. *Mikrobiyol Bül*, 1995, 29: 284-289.
41. Hadler SC, Margolis HS: Epidemiology of hepatitis B virus infection. In: Ellis R (ed) *Hepatitis B Vaccines in Clinical Practice* pp: 141-157, 1993, Marcel Dekker, New York
42. West SK, Lingao AL, Domingo EO et al: Incidence and prevalence of hepatitis B: A community-based survey in the Philippines. *Am J Epidemiol*, 1986, 123: 681-689.
43. Io KJ, Lee SD, Tsai YT et al: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg positive HBsAg carrier mothers *Hepatology*, 1988, 8: 1647-1650.
44. Hwang LY, Lee CY, Beasley RP: Five year follow up of HBV vaccination with plasma-derived vaccine in neonates: Evaluation of immunogenicity and efficacy against perinatal transmission. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HD (eds) *Viral Hepatitis and Liver Disease*, pp 759-761, 1991, Williams & Wilkins, Baltimore.
45. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE et al: Prospects for control of hepatitis B virus infection: Implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics*, 1992, 90: 170-173.
46. Beasley RP, Hwang LY: Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds) *Viral hepatitis and liver disease*. pp: 532-535, 1991, Williams and Wilkins, Baltimore.
47. Chen DS: Control of hepatitis B in Asia: Mass immunisation programme in Taiwan. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds) *Viral hepatitis and liver disease* pp. 716-719, 1991, Williams and Wilkins, Baltimore
48. Chotard J, Inskip HM, Hall AJ, et al: The Gambia hepatitis intervention study: Follow up of a cohort of children vaccinated against hepatitis B. *B J. Infect, Dis*, 1992, 166: 764-768.