

Araştırma

Kronik Hepatit B Hastalarının Aile Bireylerinde HBsAg Taraması

Üner KAYABAŞ¹, Yaşar BAYINDIR¹, Salim YOLOĞLU², Doğan AKDOĞAN³

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, MALATYA

³ Niğde Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, NİĞDE

ÖZET

Hepatit B dünyada en sık görülen viral enfeksiyonlardandır. Dünyada iki milyar kişinin hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaştığı ve 350 milyondan fazla kişide kronik hepatit B (KHB) olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmanın amacı KHB'li indeks olguların aile bireylerinde HBsAg pozitifliğinin belirlenmesidir.

İnfeksiyon hastalıkları polikliniğine 2000-2003 yılları arasında başvuran toplam 375 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 88'i HBsAg pozitifliği saptanan indeks olgulardı, 287'si ise indeks olguların aile bireyleriydi. İndeks olguların 30'u (%34.1) kadın, 58'i (%65.9) erkekti ($p < 0.001$). Aile bireylerinin ise, 158'i (%55.1) kadın, 129'u (%44.9) erkekti ($p > 0.05$). HBsAg pozitifliği saptanan 36 aile bireyinin 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadındı ($p > 0.05$). Aile bireylerinde HBsAg pozitif saptananların yaş ortalaması 26.5 ± 14.7 (yaş aralığı 6-58), HBsAg negatif saptananların ise 20.1 ± 14.2 (yaş aralığı 1-60) idi ($p = 0.01$). Ebeveynlerin HBsAg durumları değerlendirildiğinde, her ikisi de HBsAg pozitif olanların çocuklarındaki HBsAg pozitifliği, ebeveynlerden sadece babada HBsAg pozitifliği bulunanların çocuklarına göre daha fazla saptanmıştır ($p < 0.0001$).

Sonuç olarak, HBV için aile içi bulaş önemlidir, bu nedenle indeks olguların aile bireyleri HBV yönünden taramalı, gerektiğinde aile bireyleri aşılanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, aile içi bulaş, indeks olgu.

SUMMARY

HBsAg Screening in the Family Members of the Patients with Chronic Hepatitis B

Hepatitis B is one of the most common viral infections around the world. It is estimated that two billion people have been infected with hepatitis B virus and higher than 350 million have chronic hepatitis B. The aim of this study was to determine HBsAg positivity in the family members of index cases with chronic hepatitis B.

Totally 375 subjects who were admitted to our outpatient clinic of Infectious Diseases between 2000 and 2003, were included in this study. Eighty-eight of them were index cases that were detected as HBsAg positive while 287 of them were the family members of the index cases. Thirty (34.1%) of the index cases were female and 58 (65.9%) were male. One hundred and fifty eight (55.1%) of the family members were female, 129 (44.9) were male. There were 36 HBsAg positive family members, 20 (55.5%) of them were male, 16 (44.5%) of them were female ($p > 0.05$). The mean age of HBsAg positive family members and HBsAg negative family members were 26.5 ± 14.7 (6-58) and 20.1 ± 14.2 (range 1-60) ($p = 0.01$), respectively. HBsAg positivity of fathers was higher than mothers ($p = 0.0003$). HBsAg positivity was higher in off-springs of families that both parents have HBsAg positivity than families with mother-negative but father-positive HBsAg positivity ($p < 0.0001$).



In conclusion, intra-familial transmission is very important for HBV, therefore the family members of HBsAg positive index cases should be screened for HBsAg and if necessary they should be vaccinated.

Keywords: Hepatitis B virus, intra-familial transmission, index case.

GİRİŞ

Hepatit B virusuna (HBV) bağlı enfeksiyon dünya çapında 2 milyardan fazla kişinin karşılaştığı önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 2). 350 milyondan fazla kişinin ise kronik hepatit B hastası olduğu tahmin edilmektedir (3, 4). HBV akut hepatit ve kronik hepatit gibi klinik tablolara ve siroz ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlara neden olabilir (1-4). Klinik belirtili hastalık oranı erişkinlerde çocuklardan fazla olmasına karşın, akut hepatit B enfeksiyonlu erişkinlerin yaklaşık %50'sinde belirtisiz enfeksiyon gelişmektedir ve kronikleşme yaş ilerledikçe azalır, erişkin hastaların yaklaşık %5'inde kronik enfeksiyon gelişir (1, 4).

Ülkeler HBV enfeksiyonunun yaygınlığı açısından yüksek ($\geq 8\%$), orta ($2-7\%$) ve düşük ($< 2\%$) endemisiteli ülkeler olarak üçe ayrılmıştır (3, 4). Ülkemiz orta endemisiteye sahip ülkeler arasındadır.

HBV parenteral, seksüel, perinatal (vertikal) ve aile içi (horizontal) yollarla bulaşabilmektedir. Parenteral, seksüel veya perinatal bulaşmanın saptanmadığı durumda ana bulaşma yolu, muhtemelen tükürük veya açık yaralar aracılığı ile gelişen aile içi bulaştır (4, 5). Bununla birlikte HBV'nin aile içi bulaşımının kesin mekanizmaları saptanamamıştır (5-7).

Bu çalışmanın amacı kronik hepatit B'li (KHB) indeks olguların birlikte yaşadığı diğer aile bireylerindeki HBsAg pozitifliğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya, Niğde SSK Hastanesi (şu anda Niğde Devlet Hastanesi'ne aktarılmıştır) Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine 2000-2003 yılları arasında başvuran HBsAg pozitif indeks olgular (n=88) ve aile bireyleri (n=287) olmak üzere toplam 375 kişi dahil edildi. Kronik hepatit B enfeksiyonu HBsAg'nin altı aydan uzun süredir pozitif saptanması, indeks olgu ailede HBsAg

pozitifliği saptanan ilk birey olarak tanımlandı. İndeks olguların ve araştırılan aile bireylerinin yaş, cinsiyet, indeks olgu ile akrabalık durumu, ailedeki birey sayıları ve ELISA yöntemi ile çalışılan HBsAg test sonuçları kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "SPSS for Windows Version 13.0" yazılımı kullanıldı. Ölçülebilir veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik veriler için istatistiksel Pearson Ki-Kare analizi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare analizi kullanıldı. Ölçülebilir verilerin Shapiro Wilk normallik testine göre normal dağılım gösterdiği saptandı. HBsAg durumuna göre cinsiyet ve yaş ortalamasının karşılaştırılmasında "Unpaired t testi" kullanıldı. Yapılan analizlerde p değeri < 0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen toplam 375 kişinin 188 (%50.1)'i kadın, 187 (%49.9)'si erkekti ($p > 0.05$) ve yaş ortalaması 24.7 ± 15.3 (yaş aralığı 1-69) idi. İndeks olguların yaş ortalaması 36.9 ± 11.4 (yaş aralığı 8-69) idi. Toplam 88 indeks olgunun %34.1'i (30/88) kadın, %65.9'u (58/88)'i erkekti ($p < 0.001$). İndeks olguların 27'si (%30.7) anne, 53'ü (%60.2) baba ve 8'i (%9.1) çocuğu ($p < 0.001$). İndeks olguların aile bireyinin yaş ortalamaları 20.9 ± 14.4 (yaş aralığı 1-60) idi. Aile bireylerinin %55.1'i (158/287) kadın, %44.9'u (129/287) erkekti ($p > 0.05$). Bunların %12.5'inde (36/287) HBsAg pozitifliği saptandı. HBsAg pozitifliği saptanan 36 aile bireyinin 20'si (%55.6) erkek, 16'sı (%44.4) kadındı ($p > 0.05$). Aile bireylerinde HBsAg pozitif saptananların yaş ortalaması 26.5 ± 14.7 (yaş aralığı 6-58), HBsAg negatif saptananların ise 20.1 ± 14.2 (yaş aralığı 1-60) idi ($p = 0.01$). HBsAg pozitifliği ≥ 30 yaş olan 85 bireyin 15'inde (%17.7), < 30 yaş olan 202 bireyin 21'inde (%10.4) saptandı ($p = 0.09$) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre cinsiyet, indeks olgu ve HBsAg pozitif aile bireyleri.

Yaş grupları	Toplam [n (%)]	Cinsiyet [n (%)]		İndeks olgu [n (%)]	HBsAg pozitif aile bireyi [n (%)]
		Kadın	Erkek		
0-9	68 (18.1)	38 (55.9)	30 (44.1)	2 (2.9)	2 (3.0)
10-19	99 (26.4)	43 (43.4)	56 (56.6)	2 (2.0)	15 (15.5)
20-29	58 (15.5)	38 (65.5)	20 (34.5)	19 (32.8)	4 (10.3)
30-39	81 (21.6)	42 (51.9)	39 (48.1)	34 (42.0)	8 (17.0)
40-49	45 (12.0)	16 (35.6)	29 (64.4)	19 (42.2)	4 (15.4)
≥50	24 (6.4)	11 (45.8)	13 (54.2)	12 (50.0)	3 (25.0)
Toplam	375 (100.0)	187 (49.9)	188 (50.1)	88 (23.5)	36 (12.5)

Araştırmaya alınanlar, yaşlarına göre 0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50 ve üzeri yaş olmak üzere 6 yaş grubuna ayrıldı. Bu yaş gruplarında cinsiyet, indeks olgu olma durumu ve aile bireylerinin HBsAg pozitifliği Tablo 1'de gösterildi. İndeks olgu ve aile bireylerinde HBsAg pozitifliği oranı ise, sırası ile %50.0 ve %25.0 oranları ile, 50 ve üzeri yaş grubunda en fazla bulundu. İndeks olgu sayısı açısından 50 yaş ve üzeri ile altındakiler karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.0015$) bulunurken, HBsAg pozitif aile bireyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı değildi ($p=0.18$).

Araştırmaya dahil edilen ailelerden çocuk sahibi olan 85 ailenin HBsAg pozitifliği saptanan bireylerinin %28.3'ü (34/120) anne, %47.5'i (57/120) baba, %24.2'si (29/120) çocuk idi. Bu bireyler HBsAg pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, babalarda HBsAg pozitifliği daha yüksek

bulundu ($p=0.0003$). HBsAg pozitif bulunan annelerin çocuklarının %20.2'si (17/84) ve HBsAg pozitif bulunan babaların çocuklarının %11.1'i (15/135) HBsAg pozitif olarak bulundu ($p=0.06$). Ebeveynlerin HBsAg durumları değerlendirildiğinde, her ikisi de HBsAg pozitif olanların çocuklarındaki HBsAg pozitifliğinin, ebeveynlerden sadece babada HBsAg pozitifliği bulunanların çocuklarına göre daha fazla olduğu saptandı ($p<0.0001$).

Araştırmaya alınan ailelerdeki ebeveynlerin HBsAg durumlarına göre çocukların HBsAg pozitifliği Tablo 2'de gösterildi. Aileler birey sayılarına göre iki gruba ayrıldığında (beşin altında ve beş ile beşin üzerinde olanlar) indeks olgu sayısı ailedeki birey sayısı beşten az olan ailelerde daha yüksekti ($p=0.03$). Her iki gruptaki toplam birey sayısı, cinsiyet, yaş ortalaması ve aile bireylerindeki HBsAg pozitifliği açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 2. Ebeveynlerin HBsAg durumlarına göre çocukların HBsAg pozitifliği.

	Sayı	Ailedeki birey sayısı	Çocuk sayısı	HBsAg pozitif çocuk [n (%)]	p^*
HBsAg pozitif anne	34	152	84	17 (20.2)	Ω
HBsAg pozitif baba	57	249	135	15 (11.1)	
Anne pozitif-baba negatif aile	20	85	45	6 (13.3)	α
Anne negatif-baba pozitif aile	44	187	99	4 (4.0)	
Anne pozitif-baba pozitif aile	13	62	36	11 (30.6)	β

Babanın yaşamadığı 1, çocuğu bulunmayan 3 ve anne ve babanın her ikisinin de HBsAg negatif olduğu 7 aile analize dahil edilmedi.

*Ebeveynlerin HBsAg durumuna göre, HBsAg pozitif çocukların karşılaştırılması.

$\Omega=0.06$; $\alpha=0.07$; $\beta=0.00008$; $\lambda=0.93$

TARTIŞMA

Hepatit B virus enfeksiyonu, dünyada yaklaşık 2 milyar insanın karşılaştığı, her yıl yaklaşık 50 milyon yeni olgunun saptandığı, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 3, 4, 8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre HBV enfeksiyonunun yılda yaklaşık 500-700 bin ölüme neden olduğu bilinmektedir (3). Ülkemizde toplum taramalarında, HBsAg pozitifliği %4-9 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (5). Yine ülkemizde 10 merkezin katılımı ile yapılan bir çalışmada HBV enfeksiyonunda olası bulaş yollarının sırası ile cerrahi girişim (%40.4), aile içi temas (%16.7) ve transfüzyon (%4) olduğu saptanmış, bununla birlikte ülkemizin pek çok bölgesinde aile içi bulaşın en önemli bulaş yolu olduğu belirtilmiştir (9).

Ülkemizde HBsAg pozitifliği saptanan hastaların aile bireylerinde yapılan çeşitli araştırmalarda HBsAg pozitifliği %16.5-30.5 arasında saptanmışken, diğer ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda bu oran Hindistan'da %19.7, Bosna Hersek'te %12.2, Yunanistan'da %15.8 oranlarında bulunmuştur (2, 5, 10-15). Bizim çalışmamızda indeks olguların aile bireylerinde HBsAg pozitifliği %12.5 oranında saptandı.

Ülkemizde HBV'nin aile içi bulaşını araştıran çeşitli araştırmalarda 0-10 yaş grubundaki aile bireylerinin HBsAg pozitiflik oranı 1996-1997 yıllarında yapılan bir araştırmada %12.1, 2000-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise %7.7 olarak bulunmuştur (5, 10). Rutin uygulanan yenidoğan hepatit B aşılmasına bağlı olarak, çocuklarda HBsAg prevalansının Endonezya'da %6.2'den %1.9'a, Suudi Arabistan'da %6.7'den %0.3'e, Alaska'da ise %16'dan %0'a düştüğü bildirilmiştir (16-18). Benzer şekilde DSÖ verilerine göre yüksek endemisiteli ülkelerde uygulanan aşılama ile hastalık insidansının %1'in altına düşürülebileceği gösterilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise ülkemizde 0-10 yaş grubundaki aile bireylerinde HBsAg pozitifliği %3 oranında saptandı. Hepatit B aşısının 1998 yılından beri ülkemizde çocukluk aşı takviminde yer alması, çalışmamızdaki 0-10 yaş grubundaki bireylerde HBsAg pozitifliğinin, ülkemizdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının nedeni olabilir. Buna bağlı olarak da çalışmamızdaki aile bireylerinde HBsAg pozitifliği, ülkemizdeki diğer araştırma sonuçlarından daha düşük bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda indeks olguların yaş ortalaması, aile bireylerine göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksek bulundu. Literatürdeki benzer çalışmalarda indeks olguların yaş ortalaması aile bireylerine göre daha yüksek bulunmuştur (5, 15). Aynı zamanda aile bireyleri arasında HBsAg pozitifliği bulunanların yaş ortalaması, HBsAg negatif olanlara göre daha yüksekti ($p=0.01$). Bu sonuçların Türkiye'de Hepatit B aşısının 1998 yılından beri çocukluk dönemi zorunlu aşıları arasına alınması sonucu, toplumda erken yaşlarda HBV'ye karşı bağışıklığın artırılması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada olduğu gibi ülkemizde ve yurt dışında yapılan araştırmalarda indeks olguların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır (2, 5, 10, 12, 14, 15, 19). Aile içinde babaların indeks olgu olma oranı, çalışmamızda olduğu gibi birçok araştırmada da diğer aile bireylerine göre yüksek bulunmuştur (2, 5, 10, 12, 13, 15). Ancak Zervou ve arkadaşlarının çalışmasında ebeveynler arasında HBsAg taşıyıcılığı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (2). Annenin HBsAg pozitif olduğu ailelerde, çocuklardaki HBsAg pozitiflik oranı babanın pozitif olduğu ailelere göre daha yüksek bulunmuştur (10, 12). Yaptığımız çalışmada da sonuçlar benzer olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çocuklarda HBsAg pozitifliği, yapılan birçok araştırmada anne ve babanın birlikte pozitif olduğu ailelerde yüksek saptanmıştır (5, 10, 11, 15). Çalışmamızda çocuklarda HBsAg pozitifliği anne ve babanın birlikte pozitif olduğu ailelerde, diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu sonuçlara göre, perinatal ve aile içi bulaş, HBV'nin taşınmasında önemli yollar olarak yorumlandı.

Aile bireylerinde HBsAg pozitifliğinin araştırıldığı Salkic ve ark. ile Erol ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda, en yüksek HBsAg pozitifliği 21-30 yaş grubunda, Dikici ve ark.'nın yaptığı çalışmada 31-40, Ersoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 40-49 yaş grubunda bulundu (5, 10, 12, 15). Çalışmamızda aile bireylerinde HBsAg pozitiflik oranı en yüksek 50 yaş ve üzeri olan grupta saptandı. Bunun nedeni ise indeks olguların en sık bu yaş grubunda olmasına bağlandı. Çalışmamızda HBsAg pozitifliğinin ≥ 30 yaş olanlarda, < 30 yaş olanlara göre daha yüksek saptandığı dikkat çekmektedir ($p=0.09$).

Toukan ve ark. yaptıkları çalışmada, ailede kişi sayısı arttıkça aile bireylerine HBV'nin bulaş oranının da arttığı bildirilmiştir (20). Karagöz ve ark. ise, ailede birey sayısı beşin altında olanlarla, beş ve üzerinde olanlar arasında HBsAg pozitifliği açısından fark saptamamışlardır (11). Çalışma-

mızda da ailedeki birey sayısı HBsAg pozitifliği açısından anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

İndeks olguların aile bireyleri HBsAg pozitif olmasalar bile yine de HBV ile karşılaşmış olabilirler. Bu nedenle anti-HBs ve anti-HBc gibi diğer HBV göstergelerinin indeks olguların aile bireylerinde araştırılmaması çalışmamızın sınırlayıcı yönüdür; bu tanımlayıcıların HBV'nin aile içi geçişinin aydınlatılmasına yönelik ileride yapılacak araştırmalarda yararlı olacaktır.

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde perinatal HBV bulaşının sık görüldüğü ve bebeklik döneminde edinilen infeksiyonda kronikleşme riskinin çok arttığı bilinmektedir. Araştırmamızın sonuçlarına göre HBV infeksiyonunda aile içi bulaşın önemli olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak indeks olguların aile bireyleri HBV bulaşı yönünden araştırılmalı, gereksinimi olan tüm bireylerin aktif immunizasyonu sağlanmalı ve tüm aile bireyleri bulaş yolları açısından eğitilmelidir. Böylece, ülkemizde KHB'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları ile tedavi maliyeti azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services: Management guidelines, including information for health workers and parents. (Ordering code: WHO/V&B/01.31). Geneva, Switzerland 2001.
2. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 911-5.
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. *Weekly epidemiological record* 2004; 79: 255-63.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S (eds). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 10th ed. Washington: Public Health Foundation, 2008: 211-34.
5. Erol S, Ozkurt Z, Ertek M, Tasyaran MA. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 345-9.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003; 39: 64-9.
7. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. The epidemiology of hepatitis B. *Clin LivDis* 1999; 3: 179-87.
8. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967-75.

9. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virusu infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007: 108-17.
10. Ersoy Y, Sönmez E, Çetin C, Durmaz R. Aile içinde hepatit B virusunun geçişi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1997; 4: 430-3.
11. Karagöz K, Felek S, Kalkan A, Akbulut A, Kılış SS. Hepatit B virusunun horizontal yolla geçişinin araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1997; 2: 100-5.
12. Dikici N, Ural O. Hepatit B virusunun aile içi geçişi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 82-7.
13. Ucmak H, Kokoglu OF, Celik M, Ergun UG. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 1338-43.
14. Chakravarty R, Chowdhury A, Chaudhuri S, et al. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health* 2005; 119: 647-54.
15. Salkic NN, Zildzic M, Muminhodzic K, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis B in Tuzla region of Bosnia and Herzegovina. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 113-8.
16. Ruff TA, Gertig DM, Otto BF, et al. Lombok Hepatitis B Model Immunization Project: toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia. *J Infect Dis* 1995; 171: 290-6.
17. Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramia S, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *J Infect* 1999; 38: 167-70.
18. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181: 413-8.
19. Kandemir Ö, Kaya A, Kanık A, Şahin E. HBV infeksiyonunda aile içi bulaşma. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8: 459-62.
20. Toukan AU, Sharaiha ZK, Abu-el-Rub OA, et al. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the Middle East. *Am J Epidemiol*. 1990; 132: 220-32.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Üner KAYABAŞ
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
MALATYA
e-mail: ukayabas@inonu.edu.tr