

HEPATOBİLİER

Türkiye'de Hepatit B Virusu İnfeksiyonu Serdepidemiyolojisi (Taşıyıcılık- Seropozitiflik Prevalansı)

Doç.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU, Prof.Dr.Atilla ÖKTEN, Prof.Dr.Süleyman YALÇIN

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroentero-Hepatoloji Bilim Dalı

Hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu ile ilgili iki önemli gelişme, bu infeksiyonun doğal seyrini ve sonuçlarını ayrıntılı olarak öğrenmemizi ve infeksiyonun önlenebilir, eradike edilebilir hale gelmesini sağlamıştır. Bunlardan birincisi; HBV antijen-antikor yapılarının tanınarak duyarlı ve pratik yöntemlerle yaygın olarak tayini (serolojik göstergeler), ikincisi; HBV'na karşı etkili ve emniyetli aşıların geliştirilmesidir, akut ve kronik HBV infeksiyonunun sebep olduğu hastalıkların geçerli bir tedavisinin olmaması, bu virusa karşı aktif korunmayı (aşılama) günümüzün en aktüel sağlık konularından biri haline getirmiştir. Bir sonraki gündem maddesi "kimlerin aşılacağı" olmuştur. Bunun cevabı, dünyada ve ülkemizde geniş seroepidemiolojik araştırmalar yapılarak araştırılan toplumun HBV infeksiyonu prevalansının ortaya konması ile mümkündür. Bu yazıda, ülkemizdeki HBV infeksiyonu seroepidemiolojisini ortaya koymak amacıyla yapılmış çalışmalar derlenerek, mevcut durumun belirlenmesi ve profilaksi çalışmalarına zemin oluşturulması amaçlanmıştır.

HBV İnfeksiyonunun Doğal Seyri-Taşıyıcılık-Seropozitiflik

HBV insanda akut hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom gibi önemli hastalıkların sebebidir. Akut HBV infeksiyonunun seyri ve sonuçları değişkendir, infekte kişilerin %25 kadarında tipik akut hepatit (ikterik) gelişirken, %75'inde subklinik-latent bir infeksiyon veya daha seyrek olarak anikterik hepatit olmaktadır (14). HBV infeksiyonuna maruz kalan her 4 kişiden 3'ünün bunun

farkında olmadığı anlaşılmaktadır. Sık olarak subklinik bir infeksiyonu takiben olmak üzere infekte kişilerin %10'unda kronik HBV infeksiyonu gelişir (14,24). Bunların bir kısmında kronik hepatit ve/veya siroz oluşurken çoğunluğu asemptomatik kalır. Buna göre HBV'nun (HBsAg ve diğer göstergeler) serumda 6 aydan uzun süre bulunduğu, klinik ve biyosimik bulguları normal olan kişiler "Asemptomatik (sağlıklı?) HBV Taşıyıcısı" olarak tanımlanmaktadır (23). Kronik HBV infeksiyonlu kişilerde hepatoselüler karsinom riskinin yüksek olduğu bilinen bir özelliktir (14,24).

Seropozitiflik ise HBV göstergelerinden (antijen ve/veya antikor) herhangi birinin pozitif olması (serumda bulunması) demektir. Sadece HBsAg tayini araştırılan topluluktaki taşıyıcıların tesbitini sağlar. Halbuki HBV infeksiyonunun gerçek prevalansının (HBV ile infekte kişilerin oranı) ve aşılama protokollerine esas olacak verilerin elde edilmesi ancak seropozitifliğin bilinmesi ile mümkündür. Bu amaçla HBsAg ile birlikte anti-HBs ve/veya anti-HBc tayin edilmelidir, istisnalar dışında, anti-HBs geçirilmiş ve bağışıklık oluşmuş bir HBV infeksiyonunu, anti-HBc ise geçirilmiş veya halen mevcut (akut veya kronik) bir HBV infeksiyonunu gösterir (20). Maliyet açısından kısıtlama gerekiyorsa HBsAg ve anti-HBs tayini yeterlidir. Bu şekilde toplumdaki HBV infeksiyonu prevalansı (taşıyıcılık ve geçirilmiş infeksiyon), normal popülasyon ve risk gruplarının özellikleri, HBV infeksiyonunun yoğunlaştığı yaş grupları ve bulaşma özellikleri ortaya konabilmektedir.

Diğer taraftan seroepidemiolojik araştırmalar, HBV infeksiyonunun kronikleşmesi ile ilgili önemli özelliklerin tesbitini sağlamıştır. Bunlar:

1. Kronikleşme daha çok subklinik-latent akut HBV infeksiyonunu takiben olmaktadır (23). Kronik HBV infeksiyonlu (asemptomatik taşıyıcı veya kronik hepatit sirozlu) kişilerin çoğunun anamnezinde akut hepatit tablosu yoktur (5,28).

Geliş Tarihi: 5.2.1990

Kabul Tarihi: 18.2.1990

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU
İstanbul Tıp Fakültesi
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı,
Çapa 34390 İSTANBUL

Tablo 1. Dünya'da HBV İnfeksiyonu Prevalansı

	HBsAg(%)	Anti-HBs(+)
ABD Kanada Orta ve Kuzey		
Avrupa, İngiltere	%1	%3-8
Akdeniz, Güney ve Doğu Avrupa,		
Güney Amerika, Japonya ve Türkiye	%2-10	%20-50
Güney Afrika, Asya (Çin)		
Vietnam, Tayvan), Alaska,	%10-20	%50-70
Güney Amerika		

(Sobeslavsky o.: Bull WHO, 58:621,1980)

Tablo 2. HBV İnfeksiyonu Risk Grupları

1. Parenteral ilaç alışkanlığı olanlar
2. Erkek eşcinseller, hayat kadınları
3. Multipl transfüzyon yapılanlar
4. Hemodiyaliz hastaları
5. Menlal özürülüler
6. Sağlık personeli
7. Mahkumlar, askeri birlikler
8. Yenidoğanlar*
9. Aile içi HBV enfeksiyonu olanlar

*HBV enfeksiyonun çok sık olduğu bölge

2. HBV ile enfekte olunan yaş ile kronikleşme arasında önemli bir ilişki söz konusudur. HBV enfeksiyonu yenidoğanların %90'ında (3,27), çocukların %20'sinde (18) ve erişkinlerin %1-10'unda (18,22) kronikleşmektedir.

3. HBV ile enfekte konağın immünitesi: hemodiyaliz hastaları, kemoterapi ve immünespresif tedavi uygulananlar ve HIV ile enfekte erkek eşcinsellerde kronik HBV enfeksiyonunun sıklığı bunu göstermektedir (10,13).

4. Cinsiyet: Erkeklerde kronikleşme daha sıktır (23). Sebebi bilinmemektedir.

SEROEPİDEMİYOLOJİK

(Taşıyıcılık-Seropozitiflik)

BULGULAR

Bugün dünya nüfusunun yaklaşık %5'i kronik HBV taşıyıcıdır (3). Bu enfeksiyon kaynağı olan 200 milyonun üzerinde bir insan kitlesi demektir. HBV enfeksiyonu prevalansının dünyadaki dağılımı farklılıklar gösterir (25). Tablo 1'de görüldüğü gibi Türkiye orta sıklıktaki kuşakta yer almaktadır. Diğer taraftan bütün toplumlarda sosyo-ekonomik ve kültürel (yaşam şekli ve ortamı), mesleki, medikal ve çevresel faktörlerle belirlenmiş risk grupları söz konusudur (Tablo 2). Araştırmalar başlangıçta risk grupları üzerinde

Tablo 3. Türkiye'de Kan Donörlerinde HBV İnfeksiyonu Prevalansı

	Sayı	HBsAg(+)	anti-HBs(+)
Erdoğan ve ark(11)	2309	86(%3.7)	
Turhanoglu ve ark (29)	1750	86(%4.9)	
Kumdalı ve ark(15)	900	90(%10.0)	
Arıoğlu ve ark(1)	26047	1004(%3.9)	
Ökten ve ark (19)	686	30(%4.4)	163(9*23.1)
Toplam	31692	1296(%4.1)	

(1973-1980 arası yapılan araştırmalarda 42663 donörün %4.6'sı HBsAg pozitif bulunmuştur) (21).

yoğunlaşmışken, daha sonra toplumun tamamını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Çünkü, sadece yüksek riskli grupların aşılmasının HBV enfeksiyonu prevalansını azaltıcı etki sağlamadığı, toplumun tamamını içerecek uygulamaların gerekli olduğu anlaşılmıştır (12).

Ülkemizde HBV enfeksiyonu prevalansı araştırmaları erişkin popülasyonda yapılmıştır. Yenidoğan ve çocukluk çağına ilişkin yeterli araştırmalar yoktur, ilk araştırmalar 1970'li yıllarda özellikle kan donörlerinde HBsAg sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. 1980'li yıllarda ise ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) ve RIA (Radioimmunosay) gibi daha duyarlı ve spesifik yöntemlerle ve farklı gruplarda yapılan çalışmalar söz konusudur. Bu çalışmalara esas olan topluluklar 3 grupta ele alınabilir:

1. Kan donörleri
2. Normal erişkinler (donör olmayan)
3. Risk grupları (sağlık personeli, askerler, erkek eşcinseller, hayat kadınları)

Ülkemizde amatör kan donörlerinde yapılan geniş taramalarda HBsAg pozitifliği ortalama %4-5 arasında bulunmuştur (Tablo 3). HBV seropozitifliği ise sadece Ökten ve ark.nın (19) araştırmasında bakılmış ve %28.2 (HbsAg %4.4 ve anti-HBs %23.8) bulunmuştur. HBsAg araştırılan donör sayısı 70000 civarında olup, bulunan taşıyıcılık oranı (%4,5) ülkemiz için genel bir rakam olarak kabul edilebilir. Sadece Kumdalı ve ark.nın (15) araştırmasında bulunan %10 taşıyıcılık oranı diğerlerine göre oldukça yüksektir.

Donör dışı erişkin popülasyonda ise Türkiye genelinde araştırılan 6367 kişinin 509'unda (%8) HBsAg pozitifliği tesbit edilmiştir (Tablo 4). Diğer taraftan Değertekin ve ark.nın (6) ülkemizin değişik yörelerinden gelmiş ve Diyarbakır'da askerlik görevini yapmakta olan 5412 kişinin 471'inde (%8.7) HBsAg

Tablo 4. Türkiye'de Donör Dışı Erişkinlerde HBV İnfeksiyonu Prevalansı

	Sayı	HBsAg(+) anti-HBs(+)	Seropozitif
Bilgehan ve ark(25)	1321	122(%9.2)	
Değertekin ve ark(6)	1381	115(%8.3)	
Kumdalı ve ark(15)	60	1(%1.?)	
*Değertekin ve ark(7)	464	58(%12.5)	215(%46.3) %68.8
Soylu ve ark(26)	1288	75(%5.8)	
Dinççağve ark(9)	94	5(%5.3)	
*Turhanoglu ve ark(29)	518	72(%13.9)	
"Badur ve ark(2)	500	28(%5.6)	103(%20.6) n,26,2
"Kurt ve ark(16)	741	33(%4.5)	
Toplam	6367	509(%8.0)	
HBsAg(+) anti-HBs(+) 964			318(%33.0)

*kırsal kesim, *'gebeler

pozitifliği bulmuş olmaları dikkat çekicidir. Bütün bu veriler göz önüne alındığında toplam 11773 erişkinde %8.0 oranında HBsAg pozitifliği sözkonusudur. Burada özellikle Diyarbakır'da ve kırsal kesimde yapılmış araştırmalarda HBsAg pozitifliğinin Türkiye ortalamasının oldukça üzerinde %13 civarında olduğu göze çarpmaktadır (26,29). Diğer yörelerde ise bu oran %5-9 arasında değişmektedir. Kurt ve ark. (16) ise 741 gebe kadının 33'ünde (%4.5) HBsAg pozitifliği tesbit etmişlerdir. Donör dışı erişkin popülasyon ile donörler karşılaştırıldığında, birinci grupta HBsAg pozitifliğinin daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bunun sebepleri araştırılmış değildir. Ancak, donörlerin kentli ve kültürel düzey' yüksek dolayısıyla haya? şartları daha iyi bir topluluk olduğu ve daha çok kırsal kesimden kişilerden oluşan gruplara nazaran HBV infeksiyonu prevalansının daha düşük olduğu ileri sürülebilir. Doğum için hastaneye başvuran gebelerde HBsAg pozitifliğinin donörlere yakın düzeyde olması da bunu destekler niteliktedir. Donör dışı erişkin popülasyonda HBV seropozitifliğini araştıran çalışmalar azdır (2,7). Diyarbakır ve İstanbul'da yapılan ve her ikisinde de kırsal kesimi kapsayan araştırmaların sonuçları (Tablo 4) Diyarbakır'da taşıyıcılık ve seropozitifliğin belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Bu ülkemizde HBV infeksiyonu

Tablo 5. Türkiye'de Sağlık Personelinde HBV İnfeksiyonu Prevalansı

	Sayı	HBsAg(+) anti-HBs(+)	Seropozitif
Kumdalı ve ark(15)	141	21(%14.9)	
Soylu ve ark(26)	267	28(%10.8)	140(%52.3) %63.1
Dinççağve ark(9)		(ÇVS.5)	
Turhanoglu ve ark(29)	554	40(%7.2)	
Badur ve ark(2)	291	28(9.6)	92(%31.6) %41.2
Palabiyikoglu(21)	430	59(%13.7)	202(%47.0) %60.7
Ökten ve ark(19)	1467	83(%5.7)	534(%36.4) %42.1
Toplam HBsAg(+) antj-i HBs(+) 2455	3150	259(%8.2)	968(%39.4) %47.5
Total seropozitiflik			

prevalansının yöresel farklılık göstermesine iyi bir örnektir. Bunun sebebi sosyoekonomik ve kültürel faktörlerin belirlediği hijyen koşulları arasındaki farklılık olabilir. Araştırmaların yeterince geniş olmaması daha net yorumlan engellemektedir.

Risk gruplarında HBV İnfeksiyonu Prevalansı

Türkiye'de HBV infeksiyonu açısından en çok araştırılmış risk grubu sağlık personelidir. Değişik üniversite hastaneleri personelinde yapılan taramalarda, HBsAg 3150 personelin 259'unda (%8.2), anti-HBs 2455 personelin 968'inde (%39.4) pozitif olup seropozitiflik %47,5 (2455 personelin 968'inde) bulunmuştur (Tablo 5). Bu sağlık personelinin yaklaşık yarısının HBV infeksiyonuna maruz kaldığını göstermektedir. Veriler incelendiğinde taşıyıcılık ve seropozitifliğin Ankara'da (21,26), İstanbul'a (2,19) oranla daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Diğer taraftan doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık personeli arasında HBV infeksiyonu prevalansı açısından önemli bir farklılık bulunamamıştır (19,21). Aslında HBV infeksiyonunun sık olduğu ülkemizde sağlık personelinin risk grubu olarak durumu tartışılabilir niteliktedir. Ankara ve Diyarbakır'daki araştırmalarda normal popülasyon ile sağlık personelinin HBV infeksiyonu prevalansı açısından önemli fark göstermedikleri dikkati çekmektedir. İstanbul'da ise HBV taşıyıcılığı ve

Tablo 6. İstanbulda HBV İnfeksiyonu Prevalansı

	Sayı	HBsAg(+)	anti-HBs(-)	Seropozitif
Kandonör- leri(19)	686	30(%4.4)	163(%23.8)	%28.2
Erişkinler(2)	500	28(%5.6)	103(%20.6)	%26.2
Erkek eşcinseller(2)	475	39(%8.2)	216(%45.5)	%53.7
Hayat kadınları(2)	2105	164(%7.8)	932(%44.3)	%52.1
Sağlık personeli(19)	1467	83(%5.7)	534(%36.4)	%42.1

seropozitifliği sırasıyla normal popülasyonda %5-%27, sağlık personelinde ise %5.7-%42 olup yaklaşık 1,5 katı bir risklilik göze çarpmaktadır. HBV enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu Batı Almanya (17) ve ABD (8) gibi ülkelerde ise risklilik normal popülasyona göre 3-5 katı bulunmuştur. Diğer taraftan Tayvan, Çin gibi HBV enfeksiyonunun çok sık olduğu ülkelerde risk gruplarından söz etmek daha zordur.

Sağlık personeli dışındaki risk grupları ile ilgili az sayıda çalışma sözkonusudur. Badur ve ark. (2) taşıyıcılık ve seropozitifliği sırasıyla 475 erkek eşcinselde %8.2-%53.7, 2105 hayat kadınında ise %7.8-%52.1 bulmuştur. Bunun dışında sadece Diyarbakır'da yapılan araştırmada (29) 100 hayat kadınında taşıyıcılık %13 oranında bildirilmiştir. Genel olarak risk grubu kabul edilen askeri birliklerle ilgili iki ayrı araştırmada sadece HBsAg pozitifliği araştırılmış ve Değertekin ve ark. (6) 5412 askerin 471'inde (%8.7), Palabıkoğlu (21) ise 500 askerin 69'unda (%13.8) taşıyıcılık tesbit etmişlerdir.

DEĞERLENDİRME

Türkiye'de değişik yörelerde yapılmış araştırmalar HBV enfeksiyonu prevalansının (taşıyıcılık %4-10, seropozitiflik %25-60) oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Seropozitifliği araştırılan çalışmaların az olması önemli eksikliklerdir. Seroepidemiolojik haritanın çıkarılabilmesi için, özellikle her yaş grubunu içeren (belirtilen araştırmalar erişkinlerde yapılmıştır) ve seropozitifliği araştırılan (HBsAg ve anti-HBs tayin edilerek) çalışmalar gereklidir. Bu aşılama çalışmalarında da yol gösterici olacak ve aşılacak kişilerin tesbitini sağlayacak bir uygulamadır. Mevcut araştırmalar incelendiğinde İstanbul'da donör ve donör dışı normal popülasyon ile risk gruplarında seropozitifliğin araştırıldığı görülmektedir (Tablo 6). Bu verilerden yola çıkılarak şu tesbitler yapılabilir:

1. Türkiye'de (risk durumunun nisbeten daha belirgin olduğu İstanbul dahil olmak üzere) HBV enfeksiyonu genel olarak sık olduğundan ve risk grupları normal popülasyona oranla önemli bir farklılık göstermediğinden, sadece risk gruplarını kapsayacak aşılama protokolleri HBV enfeksiyonu prevalansının azalmasını sağlamayacaktır. Bunun için toplumun tamamını içine alacak uygulamalar gereklidir.

2. Aşılacak kişilerin tesbiti için önce seronegatiflik (HBsAg ve anti-HBs'nin negatif olması) belirlenmelidir. HBsAg ve/veya anti-HBs pozitif kişilerin aşılmasına gerek yoktur. Bu maliyeti düşürücü bir tedbirdir.

3. Dünyada aşı maliyetinin düşürülmesi veya düşük doz intradermal (4) aşı tatbiki ile etkili profilaksi sağlanması çalışmaları sürmektedir. Böylece yakın zamanda genel aşılanmanın önündeki en önemli problem olan maliyet unsurunun kabul edilebilir seviyelere gelmesi ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anoğul S, Akalın E, Kanra T: HBsAg among Turkish blood donors. *Infection* 15:456,1987.
2. Badur S, Çetin ET; Akış N, ve ark: İstanbul'da hayat kadınları, eşcinseller ve hastane çalışanlarında hepatit B ve HTV enfeksiyonu prevalansı. *Türk Mikrob Cem Der* 16:135-46,1986.
3. Beasley RP., Hwang L-Y, Lin CC, et al: Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of the hepatitis B carrier state. *Lancet* 2:388-93,1981.
4. Clarke JA, Hollinger FB, Lewis E, et al: intradermal inoculation with Heptavax-B (immun response and histologic evaluation of injection sites). *JAMA* 262:2567-71,1989.
5. Çakaloğlu Y.: Hastane personelinde hepatit B virusu enfeksiyonunun önemi. *Vakıf Gureba Der* 4:675-84, 1987.
6. Değertekin H, Canoruç F, Kastelloğlu F: Diyarbakır ve çevresinde sağlıklı kişilerde HBsAg taraması. VI. *Türk Gastroenteroloji Kong*, 22-25 Ekim İzmir, Bildiri Kitabı, 336, 1985.
7. Değertekin H, İlcin E, Gül K ve ark: Kırsal alanda HBsAg ve anti-HBs insidensi. VII. *Türk Gastroenteroloji Kong*, 25-28 Ekim Diyarbakır, Bildiri Kitabı, 107,1987.
8. Denes AE, Smith JL, Maynard JE et al: Hepatitis B infection in physicians: Results of a nationwide seroepidemiologic survey. *JAWA* 239:210-12,1978.
9. Dinççağ E, Kapıcıoğlu S; ve ark: 19 Mayıs Ü Tıp Fak Hastanesi, personelinde HBsAg insidensi. VI. *Türk Gastroenteroloji Kong*, 22-25 Ekim, İzmir, Bildiri Kitabı 339,1985.
10. Dusheiko G, Ernest S, Bowyer J, et al: Natural history of hepatitis B virus infection in renal transplant recipient. A fifteen years follow-up. *Hepatology* 3:330-36,1983.

11. Erdoğan Y, Dalkılıç E, Kılıç H: Erciyes Ü Tıp Fak Kan bankası donörlerinde HBsAg ve VDRL çalışması. I. ulusal enfeksiyon hast kong, 20-23 Nisan İzmir, Bildiri Kitabı 252, 1987.
12. Hoofnagle JH: Toward universal vaccination against hepatitis B. N Eng J Med 19:133-34, 1989.
13. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF et al: Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. Ann Intern Med 96:447-49,1982.
14. Hoofnagle JH, Schafer DF: Serological markers of hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis 6:1-11,1986.
15. Kumdalı A, Mutlu G: Kan donörlerinde, hemodiyaliz hastalarında, sağlık personelinde, hepatit ön tanık hastalarda ve diğer gruplarda HBsAg'nin ELISA ile araştırılması. I. ulusal Enfeksiyon Hast Kong, 20-23 Nisan İzmir, Bildiri Kitabı, 251, 1987.
16. Kurt H, Balık İ, Özkan MŞ, Tekeli E: Gebelerde HBsAg prevalansı ve hepatit B virüsünü taşıyan annelerden yenidoğana geçişi. II. Ulusal Enfeksiyon Hast Kong 4-7 Eylül İstanbul, Bildiri Kitabı 36, 1989.
17. Lange W., Masihi KN.: epidemiology and economic importance of hepatitis B in the Federal Republic of Germany. Postgrad Med J 63(suppl.2): 21-26,1987.
18. McMahon BJ., Alward WLM, Hall DB, et al: Acute hepatitis B virus infection: relation of age to clinical expression of disease and subsequent development of carrier state. J Infect Dis 151: 599-603,1985.
19. Ökten A, Badur S, Çetin ET; ve ark: istanbul Tıp Fakültesi personelinde hepatit B virusu enfeksiyonu ve aşılana immün cevap. VIII. Türk Gastroenteroloji Kong, 24-28 Ekim Samsun, Bildiri Kitabı 116,1989.
20. Ökten A, Çakaloğlu Y, Badur S, et al: frequency and diagnostic importance of hepatitis B markers in acute and chronic liver disease caused by this virus. Turk Med Biol Res (baskıda).
21. Palabıyıkoglu E: Toplum sağlığında akut viral hepatitin önemi. Klimik 1:38-43,1988.
22. Seef LB, Beebe GW, Norman JE, et al: Serological follow-up of 1942 yellow fever vaccine-associated hepatitis outbreak (abstr.). Hepatology 5:595,1985.
23. Seef LB, Koff RS: Evolving concepts of the clinical and serological consequences of hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis 6:11-23,1986.
24. Sherlock SB The natural history of hepatitis. B Postgrad Med J 63(Suppl): 7-11,1987.
25. Sobeslavsky O, Prevalance ofm arkers of hepatitis B virus infection in various countries: A WHO collaborative study. Bull WHO 58: 621-28,1980.
26. Soylu K, Paykoç Z, Uzunalimoğlu Ö: Hastane personelinde HBV enfeksiyonunun durumu. VI. Türk Gastroenteroloji Kong, 22-25 Ekim İzmir, Bildiri Kitabı, 335,1985.
27. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W: Vertical transmission of hepatitis B virus infection in Taiwan. N Eng J Med 292: 711-74,1975.
28. Szumness W, Prince AM; Brotman B, Hirsch RL: Hepatitis B antigen and antibody in blood donors; an epidemiologic study. J Infect Dis 127:17-25,1973.
29. Turhanoglu M, Arıkan E: Güneydoğu Anadolu bölgesinde HBsAg ve anti-HBs insidensi. VII. Türk Gastroenteroloji Kong, 25-28 Ekim Diyarbakır, Bildiri Kitabı, 106,1987.
30. Zuckerman AJ: The development of novel hepatitis B vaccines. Bull WHO 65: 265-75,1987.