

Ülkemizde Hepatit A Enfeksiyonunun Değişen Epidemiyolojisi

Kamuran TÜRKER *, Elçin BALCI **, Sema BATI ***, Medine HASÇUHADAR ****, Eda SAVAŞ *****

* İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

** Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

*** Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Eğitim ve Araştırma Onkoloji Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümü

**** Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

***** Gaziantep Ünalı Aile Sağlığı Merkezi

ÖZET

Amaç: Hepatit A virüsü (HAV) tüm dünyada yaygın olup, fekal oral yolla bulaşan enfeksiyon hastalığına neden olmaktadır. Yaş ilerledikçe enfeksiyonun belirgin hale geçtiği ve komplikasyonların arttığı kabul edilir. Daha önceki verilere zıt olarak ülkemizde ve çevre ülkelerde hepatit A enfeksiyonunun görülme oranları azalmakta, enfekte olma yaşı ileri yaşlara kaymakta böylece toplumda hepatit A enfeksiyonuna duyarlı büyük bir kesim ortaya çıkmaktadır. Ülkemizdeki ilerleyen medeniyet seviyesinin hepatit A seropozitifliği üzerine olan etkilerini ve toplumumuzun hepatit A enfeksiyonuna duyarlılığını belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 03.01.2008-08.03.2010 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Eğitim ve Araştırma Onkoloji Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda anti-HAV IgG testi bakılan hastaların özellikleri retrospektif olarak incelendi. Anti-HAV IgG testi, serum örneklerinde Abbott Architect 2000 cihazı (Abbott Laboratories, Illinois, USA) ile kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 4606 hastanın 2113'ü (%45.9) erkek, 2493'ü (%54.1) kadın idi. Yaş ortalaması 35.1 yıl (aralık=0-110 yaş) olarak bulundu. Hastaların 3721 (%80.8) tanesinde anti-HAV IgG pozitif bulundu. Anti-HAV IgG negatif 885 hastanın 391'i (%44.2) erkek ve 494'ü (%55.8) kadındı. Yaş ile beraber artan anti-HAV IgG seropozitifliği tespit edilmesine rağmen, 0-14 yaş arasındaki hastaların %73'ü, 0-19 yaş aralığındaki hastaların %66.1'i ve hatta 0-24 yaş arası baş vuran hastaların %60.1'i anti-HAV IgG negatifti.

Sonuç: Çocuk, adolesan ve genç erişkin dönemde hepatit A enfeksiyonuna duyarlı büyük bir kesimin olduğunu, okul, askerlik, iş nedenleriyle toplu yaşam ortamlarında bulunan bu duyarlı kesimde olası salgınların yıkıcı etkisinin olabileceği ve kitlesel aşılama önem kazanacağı bu çalışma ile vurgulandı.

Anahtar kelimeler: Hepatit A virüsü, halk sağlığı, salgın

SUMMARY

In Our Country, the Changing Epidemiology of Hepatitis A Infection

Objective: Hepatitis A virus (HAV) which is common all over the world, is transmitted by fecal oral route. It has been known that the complications of HAV infection increases with increasing age. In contrast to the previous data, incidence of hepatitis A is decreased in our country and in the neighbouring countries and the disease age is currently shifting to an advanced age leading to the development of a large population susceptible to HAV. This study was aimed to investigate the impact of civilization on HAV seropositivity and to determine the HAV susceptible population in our country.

Materials and Methods: The medical records of patients admitted to Dr. Abdurrahman Yurtarslan Education and Training Oncology Hospital, Ankara between 01.03.2008-03.08.2010 and tested for anti-HAV IgG were reviewed retrospectively. Anti-HAV IgG was tested by Architect 2000 chemiluminescence method (Abbott Laboratories, Illinois, USA).

Results: A total of 4606 patients, 2113 (45.9%) male and 2493 (54.1%) female, were included in the study. The mean age was 35.1 years (range=0-110 years). Anti HAV IgG positivity was detected in 3721 (80.8%) patients. Of the 885 anti-HAV IgG negative patients, 391 (44.2%) were male and 494 (55.8%) were female. Despite increasing anti-HAV IgG positivity with increasing age, 73% of the patients in 0-14 years age group, 66.1% in 0-19 years age group, and 60.1% in 0-24 years age group were anti-HAV IgG negative.

Conclusion: The results of this study indicated that a significant part of children, adolescent and young adult population is currently susceptible to HAV infection. The destructive effects of possible HAV outbreaks in this susceptible population during school, military service or business life might be prevented by effective vaccination against HAV.

Key words: Hepatitis A virus, public health, outbreak

Alındığı tarih: 08.05.2011

Kabul tarihi: 24.07.2011

Yazışma adresi: Kamuran Türker, İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, 34200, İstanbul

e-posta: kamuran.turker@gmail.com

GİRİŞ

Hepatit A virüsünün (HAV) neden olduğu akut viral hepatitler tüm dünyada görülen, genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çocukluk çağında daha sık olmakla birlikte her yaşta ve her cinste görülmektedir. Her yıl dünyada 1,5 milyon yeni hepatit A vakası bildirilmekte, ancak gerçek insidansın bunun 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁻³⁾. Dünyada görülme oranlarına göre yüksek, orta, düşük olmak üzere, üç farklı endemisite paterni göstermektedir. Ülkemiz orta grup endemisite bölgesindedir⁽⁴⁾.

HAV, enfekte kişilerin gaitası ile fazla miktarda atıldığı için kişiden kişiye başlıca fekal-oral yol ve ev içi bulaş yolu ile geçer. Beş yaşın altında virüse maruz kalan çocukların %80-95'i hastalığı sessiz geçirirken, bunun aksine erişkinlerin %75-90'ı hastalığı semptomatik geçirmektedir. Semptomatik hastalık genellikle iki aydan daha kısa seyredir. Ancak, olguların %10-15'inde ilk altı ayda hastalık persistans gösterebilir veya relaplara neden olabilir⁽⁵⁾. Ender olarak mortallite oranları %80'lere ulaşabilen fulminan hepatitle sonuçlanabilir. Geçirilen enfeksiyon kalıcı bağışıklık bırakır ve kronikleşmez^(6,7).

Yüksek endemisite bölgelerinde 10 yaşından önce HAV seroprevalansının %100'lere yaklaştığı bilinmektedir. Oysa orta ve düşük endemisite bölgelerinde adölesan çağı ortalarına kadar bu oran %10'lar civarındadır⁽⁸⁾. Hastalığın morbidite ve mortalitesi yaşla orantılı arttığından erişkinlerde hepatit A enfeksiyonu ciddi tedavi maliyetlerine ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Dolayısıyla orta ve düşük endemisite bölgelerinde erişkin dönemde bu enfeksiyona duyarlı ve komplikasyonlara açık büyük bir kesimin ortaya çıkması halk sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır⁽⁹⁾.

Özellikle çocuklar hepatit A epidemiyolojisinde önemli rol oynarlar. Sanitasyon ve yaşam şartlarında iyileşme, toplumdaki ana bulaş kaynağı olan çocuklardaki enfeksiyon oranını azaltmakta ve semptomatik hastalık için duyarlı yetişkin birey oranını artırmaktadır⁽¹⁰⁾. Son 10-20 yıldır birçok Asya ve Orta-doğu ülkesi de dâhil, hepatit A virüs epidemiyolojisi "kayma paterni" göstermektedir⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Ülkemizdeki ilerleyen medeniyet seviyesi ile artan sanitasyonun hepatit A seropozitifliği üzerine olan etkilerini, toplumumuzun hepatit A duyarlılığını ve ülkemizde çocukluk ve erişkin döneminde hepatit A aşısına gereksinimi belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 03.01.2008-08.03.2010 tarihleri arasında Ankara Dr. Abdurahman Yurtarslan Eğitim ve Araştırma Onkoloji Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda anti-HAV IgG testi bakılan 4606 hastanın özellikleri retrospektif incelendi. Anti-HAV IgG testi serum örneklerinde Abbott Architect 2000 cihazı (Abbott Laboratories, Illinois, USA) ile kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. Analize alınan örneklerin her biri ayrı bir kişiye ait olup, mükerrer sonuçlar kullanılmadı.

BULGULAR

HAV IgG bakılan örneklerin 2113 (%45.9) tanesi erkek hastalara, 2493 (%54.1) tanesi ise kadın hastalara ait olup, hastaların yaş ortalaması 35.1 yaş (aralık=0-110 yaş) olarak bulundu.

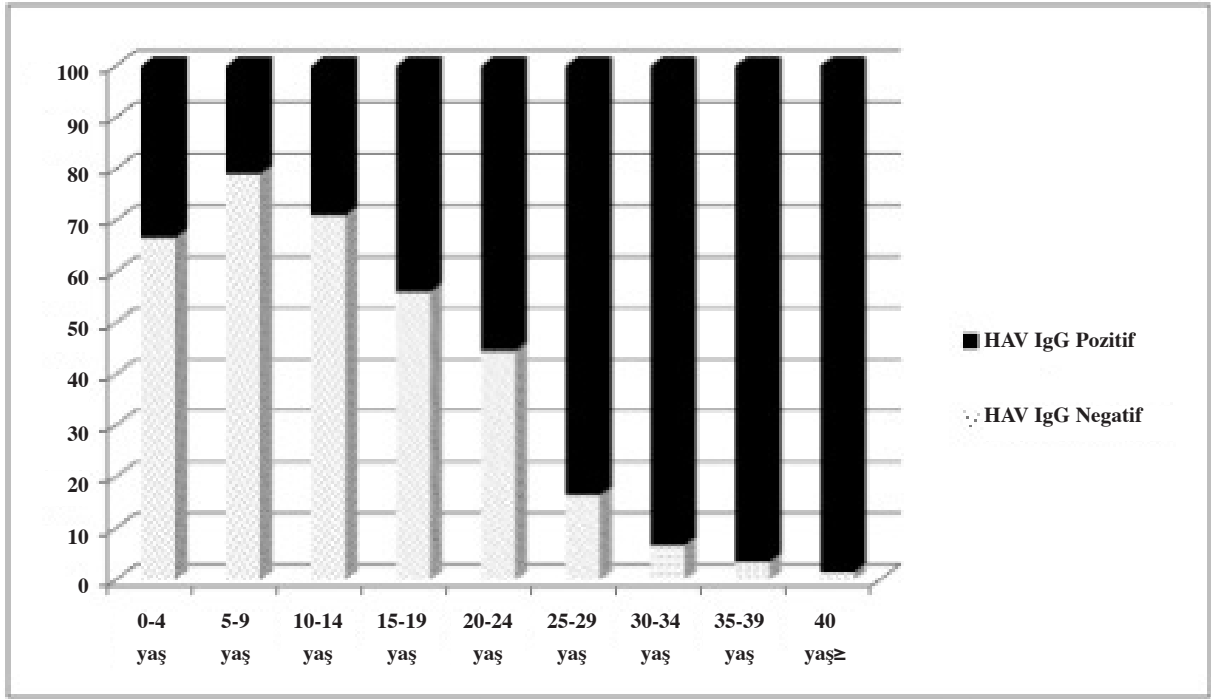
Anti-HAV IgG pozitifliği 3721 hastada (%80.8) saptandı. Anti-HAV IgG negatif 885 hastanın 391'inin erkek (%44.2), 494'ünün kadın (%55.8) olduğu görüldü.

Yaş ile beraber artan anti-HAV IgG seropozitifliği tespit edilmesine rağmen, 0-14 yaş arasındaki hastaların %73'ü 0-19 yaş aralığında %66.1 ve hatta 0-24 yaş arası baş vuran hastaların %60.1'i anti-HAV IgG negatifti (Tablo 1). Hepatit A açısından oldukça duyarlı olan genç yaş (0-24 yaş arası grup), çalışma grubunun %26'sını (1175 kişi) oluşturmaktaydı. HAV IgG pozitifliği 25 yaş üstü grupta %80'in üstüne, 40 yaş üstü grupta ise %98.5'a ulaştı (Grafik 1).

Her iki cinsiyette de genç yaşlarda ileri yaşlara göre duyarlılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($\chi^2=776.6$; $p<0.001$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Genel olarak ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin



Grafik 1. Yaş gruplarına göre HAV IgG seropozitifliği.

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre HAV IgG dağılımı.

Yaş	HAV IgG bakılan hastalar						Toplam (% 100)
	Erkek		Kadın		Tüm Hastalarda		
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif (%)	Pozitif (%)	
0-4	46	25	32	14	78 (%66.7)	39 (%33.3)	117
5-9	82	19	69	21	151 (%79.1)	40 (%20.9)	191
10-14	71	30	66	26	137 (%71)	56 (%29)	193
15-19	72	80	122	72	194 (%56.1)	152 (%43.9)	346
20-24	63	89	83	93	146 (%44.5)	182 (%55.5)	328
25-29	32	227	63	259	95 (%16.3)	486 (%83.6)	581
30-34	13	245	27	305	40 (%6.8)	550 (%93.2)	590
35-39	4	190	14	306	18 (%3.5)	496 (%96.5)	514
40-44	4	206	4	254	8 (%1.7)	460 (%98.3)	468
45-49	3	181	4	202	7 (%1.8)	383 (%98.2)	390
50-54	1	141	2	160	3 (%1)	301 (%99)	304
55-59	-	97	4	105	4 (%1.9)	202 (%98.1)	206
60-64	-	78	2	79	2 (%1.3)	157 (%98.7)	159
65 ≥	-	114	2	103	2 (%0.9)	217 (%99.1)	219
Toplam	391	1722	494	1999	885 (%19.2)	3721 (%80.8)	4606

yükselmesi ile hepatit A enfeksiyonuyla karşılaşma yaşı gecikmektedir. Duyarlı kesimin artması ise herhangi bir enfeksiyonun salgın şeklinde görülme şansını arttırır. Rutin uygulanan hepatit A aşısı ile hepatit A enfeksiyonunun görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1997 yılında yıllık 30021 olgu

iken 2002 yılında 8795'e düşmüştür ⁽¹⁶⁾.

Kore'den yapılan bir çalışmada, hepatit A enfeksiyonu görülme sıklığının 30 yaş üstü grupta 1995-1999 arasında %15.2'den, 2000-2005 yılları arasında neredeyse iki katına % 28.4 çıkmış olduğu gösterilerek

Tablo 2. Yaş ve cinsiyete göre HAV IgG dağılımı (n=4606).

Cinsiyet	Yaş grupları	HAV IgG				
		Negatif		Toplam		
		Sayı	%			
Erkek	0-24 yaş	334	57.9	243	42.1	577
	25-34 yaş	45	8.7	472	91.3	517
	35-44 yaş	8	2	396	98	404
	≥45	4	0.7	611	99.3	615
	Toplam	391	18.5	1722	81.5	2113
Kadın	0-24 yaş	372	62.2	226	37.8	598
	25-34 yaş	90	13.8	564	86.2	654
	35-44 yaş	18	3.1	560	96.9	578
	45 ve üstü	14	2.1	649	97.9	663
	Toplam	494	19.8	1999	80.2	2493

$\chi^2=776.6$; $p<0.001$

erişkin yaş grubundaki hepatit A enfeksiyonuna duyarlı kesimin varlığı ve bu grubun bu enfeksiyondan korunması gerektiği vurgulanmıştır (17).

Ülkemizde erişkin yaş grubunda neredeyse %90'lara varan seropozitiflik saptanmaktadır (4). Çevre ülkelerden ve ülkemizden elde edilen verilerle, son yıllarda hepatit A enfeksiyonu görülme oranlarının giderek azaldığı ve erişkin yaş grubunda hepatit A enfeksiyonuna duyarlı bir kesimin ortaya çıktığı söylenebilir (9,18,19). Hollanda'da 2010 yılının Ocak-Şubat aylarında erişkinlerde görülen hepatit A salgınının, Türkiye'nin de içinde olduğu turistik gezilerden sonra geliştiği ve Avusturya ve Fransa'nın da benzer dönemlerde hepatit A salgınından etkilendiği dikkat çekilmiştir (10). Çalışmamızda 25-29 yaş arası grupta %83.6'lık seropozitiflik saptandı. Ancak, 0-24 yaş arası 1175 kişinin 706'sı (%60.1) hepatit A enfeksiyonuna duyarlıydı.

Sağlık Bakanlığı'nın 1990-2005 yılları arasında yaptığı istatistik çalışmalarında hepatit A enfeksiyonu görülme sıklığı 53.25/100.000'den 12.81/100.000'e azalırken mortalite hızı da 0.78/1.000.000'den 0.03/1.000.000'e gerilemiştir (19). Türkiye'de yapılan çocukluk yaş grubuna ait bir çalışmada hepatit A seropozitiflik oranının %34 olduğu, %66 gibi hepatit A'ya duyarlı büyük bir kesimin varlığı gösterilmiştir (20). İzmir ilinde yapılmış yayınlanmamış bir çalışmada adölesanlarda 1998'de %75 olan seroprevalansın 2008 yılında %38'e düştüğü anlaşılmıştır (8). 2008-

2010 yılları arasındaki bu çalışmamızda adölesan grupta (0-14 yaş) yaklaşık %27'lik bir seropozitiflik tespit ettik.

Hepatit A enfeksiyonunda, kontamine su kaynakları ile bulaş özellikle alt yapı hizmetlerinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerin sorunudur (16). Bu enfeksiyon 5-10 yılda bir görülen epidemik döngüye sahiptir (21-23). Son yıllarda başkent Ankara'da yaşanan su sorunu ile fekal-oral bulaşan hastalıklar açısından sağlık otoritelerinin alarında olması gerekir. Sel gibi doğal afetlerde, alt yapı yetersizliği ne yazık ki tüm Türkiye'nin sorunu olduğu için olması olası pek çok salgın fırsat kollamaktadır.

Su kaynaklı epideminin ilk olarak 1920'de tanımlanmasından sonra birçok epizot tarif edilmiştir. Hijyen ve sanitasyon koşullarının düzelmesi vaka sayısını düşürürken, temas yaşını yükseltmiştir. Ülkemizde de hastalığın görülme yaşının ilerlediği bildirmiştir olup, 1984-1992 yılları arasında yatırılan erişkin hastaların %17.1'inin hepatit A olmasına karşın, 1994-1995 yılları arasında bu oranın %38.8 olduğunu belirtilmiştir (4). Bu durumun enfeksiyona duyarlı kesimin artması sonucunda olduğu aşikârdır.

Çanakkale'den yapılan bir çalışmada genç erişkin yaş grubunda hepatit A seropozitifliği 17-21 yaş aralığında dahi %62.4 olarak bulunmuştur (22). Benzer şekilde Türkiye'den yapılmış birçok çalışma genç erişkin ve adölesan grupta hepatit A enfeksiyonuna duyarlı büyük bir kesime dikkat çekilmektedir (24). Çalışmamızda 0-24 yaş arasındaki grupta %39.9 seropozitiflik saptadık.

1988 yılında Şangay'da çiğ deniz ürünü tüketimine bağlı hepatit A salgınında 300.000'den fazla kişi etkilenecek bunların çoğunluğunu 20-40 yaş arası genç erişkin kişiler oluşturmuştur (21).

Hepatit A aşısının 1995 yılında kullanımının başlamasıyla birlikte hepatit A enfeksiyonunun görülme oranının genel olarak azaldığı ve ileri yaş grubunda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (17,24,25). Hepatit A aşısı, hem klinik hepatitin oluşmasını hem de yayılımını önlemede etkisi yüksek bir aşıdır. İki doz uygulanan aşının yaklaşık 20 yıl koruyucu olduğu varsayılmaktadır (25).

Arjantinde hepatit A'ya karşı aşılamanın sağlık ve ekonomide yararlı sonuçları gösterilmiştir. Benzer şekilde İsrail, Alaska, ABD gibi ülkelerde hepatit A'ya karşı aşılamanın tüm yaş grupları arasında hepatit A insidansını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾. İnaktive hepatit A aşısının hepatit A enfeksiyonu salgınında bile etkin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁽²⁶⁾.

Dünya Sağlık Örgütü 2006 yılında yayımlanan yazısında hepatit A ile aşı önerilerini endemik bölgelere göre şu şekilde sıralamaktadır:

- a) Yüksek derecede endemik bölgelerde bulunan ülkelerde hemen hemen herkes hastalıkla çocukluk çağında karşılaştığından bu ülkelerde geniş skalalı aşı programları önerilmemektedir.
- b) Orta derecede endemik bölgelerde bulunan ülkelerde yaşayan erişkinlerin önemli bir bölümü hepatit A virüs enfeksiyonuna karşı duyarlı olduklarından sanitasyon şartlarının düzeltilmesi ve sağlık eğitiminin verilmesi yanı sıra bu ülkelerde geniş skalalı aşı programları düşünülmelidir (Evrensel Çocuk Aşılması).
- c) Düşük derecede endemik bölgelerde bulunan ülkelerde yaşayan kişilere enfeksiyon için risk altında olduklarında (orta ve yüksek endemiklikli ülkeye seyahat) aşı önerilmektedir. (Selektif aşılama)

Orta derecede endemik bölgede bulunan ülkemizde hepatit A epidemiyolojisindeki değişiklikler de göz önünde bulundurularak hepatit A aşısının rutin çocukluk çağı aşıları arasına alınması öncelikle düşünülmelidir.

Maternal antikörlerin persistans göstermesi nedeni ile başlangıçta ikinci yaştan sonra kullanım için lisans alan hepatit A aşılarına, ABD Food and Drug Administration (FDA) 2005 yılından itibaren bir yaşından büyük çocuklara yapılmak üzere lisans vermiştir. Hepatit A aşısı, bugün ABD rutin aşı şemasında bir yaşından sonra tüm çocuklara önerilmektedir⁽⁸⁾.

Çin'de yaklaşık iki dekat süren sürveyans ve aşılama

çalışmalarının sonucunda; hepatit A görülme oranının %90 azaldığı ve görülen olguların ancak %3'ünün bölgesel salgınlar şeklinde olduğu belirtilmiştir⁽²³⁾.

Hepatit A gibi bulaşıcı bir hastalık için ülkemizde toplumun duyarlı hale gelmeye başladığı ve Hepatit A salgınları olabileceği kesindir. Okul, iş ve turistik seyahatler gibi toplu yaşam grupları duyarlı genç erişkinler için risk oluşturacak ve ayrıca, başta sel gibi çeşitli doğal afetlerden sonra su kaynaklı hastalıkların tehdidi artacaktır. Ucuz ve güvenilir bir aşı ile öncelikle adolesan ve genç erişkinlerin aşılması bu nedenle önem kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Hadler SC.** Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:14-20.
2. **Koff RS.** Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351:1643-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01304-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01304-X)
3. World Health Organisation (WHO). Position paper on Hepatitis A vaccines. Geneva: World Health Organization. 2010 [<http://www.who.international>].
4. **Dökmetaş İ.** HAV Enfeksiyonunun Epidemiyoloji ve Patogenezi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007:51-60. PMID:16418523 PMID:1360271
5. **Nothdurft DH.** Hepatitis A vaccines expert review of vaccines. 2008; 7:535-45.
6. **Naiman OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS.** Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:63-79. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.19.1.63-79.2006> PMID:19669361 PMID:2716766
7. **Cao J, Wang Y, Song H, et al.** Hepatitis A outbreaks in China during 2006: application of molecular epidemiology. *Hepatol Int* 2009; 3:356-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-008-9116-8>
8. **Alhan E.** Hepatit A aşısı rutin kullanıma girmeli mi? 45. Türk Pediatri Kongresi, 16-21 Haziran 2009, Kapodokya/Neveşehir: Türkiye.
9. **Payne L, Coulombier D.** Hepatitis A in the European Union: responding to challenges related to new epidemiological patterns. *Euro Surveill* 2009; 14:pii19101. PMID:2937566
10. **Petrignani M, Hams M, Verhoef L, et al.** Update: A food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010. *Euro Surveill* 2010; 15: pii 19572. PMID:16757065
11. **Almunef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al.** Epidemiologic shift in the prevalence of Hepatitis A in Saudi Arabia. A case for routine Hepatitis A vaccination. *Vaccine* 2006; 24:5599-603. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.04.038>
12. **Barzaga BN.** A shifting epidemiology in Southeast Asia and China. *Vaccine* 2000; 18(Suppl 1):S61-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00467-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00467-3)
13. **Tufenkeji H.** Hepatitis A shifting epidemiology in South - Middle East and Africa. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl 1):S65-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X\(99\)00468-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00468-5) PMID:9886108
14. **Kunason P, Cooksley G, Chan VF, et al.** Hepatitis A virus: declining seroprevalance in children and adolescents in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29:255-62. PMID:16271541

15. **Steffen R.** Changing travel-related global epidemiology of Hepatitis A. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 10A):S46-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.016> PMID:17449927 PMCID:2693585
16. **Aygen B.** Hepatit A virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabında. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008:1871-882.
17. **Song HJ, Kim TH, Song JH, et al.** Emerging need for vaccination against hepatitis A virus in patients with chronic liver disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2007; 22:218-22. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2007.22.2.218> PMID:11693512 PMCID:2869754
18. **Sagnelli E, Rossi G, Coppola N, et al.** Antibodies to hepatitis A virus in Italian patients with chronic liver disease. *Epidemiol Infect* 2001; 127:341-6. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268801005854>
19. Sağlık Bakanlığı. Hepatit A vaka ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları, 1990-2005. 2010 [<http://www.saglik.gov.tr>].
20. **Erkan T, Çullu F, Kutlu T, Çerçözkan H, Kıray ET, Tümay G.** Kronik karaciğer hastalarında hepatit aşısı yapılmalı mı? *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003; 34:7-9. PMID:2198989
21. **Forbes A, Williams R.** Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Bri Med Bull* 1990; 46:303-18.
22. **Arabacı F, Oldacay M.** Çanakkale yöresinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı ve akut hepatitli olgularda hepatit A sıklığı. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3:58-61.
23. **Koçdoğan F.Y.** İstanbul'da farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi [Uzmanlık tezi] İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2006. PMID:19561383
24. **Cui FQ, Hadler SC, Zheng H, et al.** Hepatitis A surveillance and vaccine use in China from 1990 through 2007. *J Epidemiol* 2009; 19:189-95. <http://dx.doi.org/10.2188/jea.JE20080087> PMID:16848078
25. **Brundage SC, Fitzpatrick AN.** Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006; 73:2162-8. PMID:18461664 PMCID:2709045
26. **Shen YG, Gu XJ, Zhou JH.** Protective effect of inactivated hepatitis A vaccine against the outbreak of hepatitis A in an open rural community. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2771-5. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.2771>