

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Güneydoğu Anadolu'da bir Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran hastalarda hepatit A seroprevalansı

Hepatitis A seroprevalence in patients who admitted to a training and research hospital in Southeast Anatolia

Hakan Temiz¹, Erdal Özbek², Serdar Ferit Toprak³, Arzu Onur¹, Sabahattin Ertuğrul⁴

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda Hepatit A virüsü seroprevalansı yaş gruplarına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntemler: Bu çalışmada, Ocak 2010 ve Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemize çeşitli sebeplerle başvuran ve Anti HAV IgG ve Anti HAV IgM testleri çalışılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. HAV IgG ve HAV IgM antikorları kemilüminesans immün yöntem ile Advia Centaur XP (Siemens, Almanya) cihazında üretici talimatları izlenerek çalışılmıştır.

Bulgular: Örneklerin %97,30'unda Anti HAV IgG pozitifliği ve %0,87'sinde Anti HAV IgM pozitifliği saptanmıştır. Anti HAV IgM pozitifliği 0-10 yaşta %10 ve 11-20 yaş grubunda ise %3,09 oranında tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığının azaldığı ve birçoğunun çocukluk döneminde hastalıkla karşılaşmış ve bağışıklık kazandığı saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma ile ilimizin en büyük hastanesinde HAV seroprevalans verilerini saptadık. Bu bilgiler ışığında; önleyici tedbirler, aşılama programı çalışmaları ve aşı etkinliğinin tespitine katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hepatit A virüsü, seroprevalans, yaş grupları

ABSTRACT

Objective: In this study; patients admitted to Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital were evaluated retrospectively according to age groups for hepatitis A virus seroprevalence.

Methods: Anti HAV IgG and Anti HAV IgM test results of patients who admitted to our hospital for various reasons between January 2010 and December 2014 were evaluated. HAV IgG and HAV IgM antibodies were studied via chemiluminescence immune method in Advia Centaur XP (Siemens, Germany) system following the manufacturer's instructions.

Results: 97.30% of the samples was positive for Anti HAV IgG and 0.87 of the samples was positive for Anti HAV IgM. Anti HAV IgM positivity was 10% in the 0-10 years age group and 3.09% in the 11-20 age group. We detected advancing age has been found to reduce the incidence of disease and most of the patients encountered disease in childhood and gained immunity.

Conclusion: As a result, in this study we found the HAV seroprevalence in the largest hospital of our province. We thought we could contribute; preventive measures, immunization program studies and determination of vaccine efficacy studies with the light of this data.

Key words: Hepatitis A Virus, seroprevalence, age groups

¹ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

² Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

³ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Hakan Temiz,

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye Email: drhakantemiz@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 09.11.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Hepatit A Virüsü (HAV); Picornaviridae ailesinin Hepatovirüs cinsinde yer alır ve tek bir serotipi vardır. Zarfsız, yaklaşık 27-28 nm çapında, kübik simetridir, lineer pozitif polariteli ve RNA'sı tek sarmallı bir virüsdür [1-3]. En önemli rezervuarı insan olan bu virüs; fekal oral yolla bulaşır [4,5]. Hepatit A enfeksiyonu; mortalitesi düşük ancak morbiditesi yüksek olan dolayısı ile iş gücü kaybına yol açabilen bir hastalıktır ve tüm dünyada her yıl ortalama 1,5 milyon akut hepatit A vakası görülmektedir, ancak gerçek rakamın bunun on kat fazlası olduğu düşünülmektedir [6,7]. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığı azalsa da gelişmekte olan ülkelerde halen önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır [1,8]. Ülkemizde, HAV seroprevalansı coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durum ile bağlantılı olarak önemli farklılıklar göstermektedir ve ülkemiz %8 ile %88 arasında saptanan prevalans verileri ile orta endemisite grubunda yer almaktadır [5]. Hastalıklar için uygun koruyucu önlemlerin alınabilmesi için, toplum prevalansının bilinmesi yol gösterici olmaktadır [9].

Bu çalışmada; Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda Anti-HAV immunoglobulin G (IgG) ve Anti-HAV immunoglobulin M (IgM) seropozitifliği yaş gruplarına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Ocak 2010 ve Aralık 2014 tarihleri arasında Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne çeşitli sebeplerle başvuran ve Anti HAV IgG ve Anti HAV IgM testleri çalışılan 0- 87 yaşlar arasındaki hastaların test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İlgili hekimle-

rin istemleri doğrultusunda; 1554 hastada Anti HAV IgG ve 2398 hastada Anti HAV IgM çalışılmıştır. Bu çalışma kapsamında, olgular; yaşlarına göre gruplandırılmışlardır. Bu çalışmada aşı öyküsü sorgulanmamıştır. HAV IgG ve HAV IgM antikorları kemilüminesans immün yöntem ile Advia Centaur XP (Siemens, Almanya) cihazında üretici talimatları izlenerek çalışılmıştır. Sonuçların yorumu; üretici firmanın önerileri doğrultusunda; 1.0 Serum/Cut-off (S/CO) altındaki değerlere sahip numuneler negatif ve ≥ 1.0 S/CO değerlerine sahip örnekler pozitif olarak değerlendirilmiştir. Anti- HAV IgM pozitif hastalar akut, Anti-HAV IgG pozitif hastalar geçirilmiş enfeksiyon ve her iki teste göre seronegatif olanlar negatif hasta olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 (Chicago, Ill., USA) programı ile Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 3952 kişinin 1807 tanesi (%45,72) kadın, 2145 tanesi (%54,28) erkek idi. Çalışma grubu yaş aralığı 0-87 yıl idi. Cinsiyetler arasında HAV seropozitifliği dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Örneklerin %97,30'unda Anti HAV IgG pozitifliği ve %0,87'sinde Anti HAV IgM pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2). Olgular; 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve 61 yaş ve üzeri olarak yaşlarına göre gruplandırılmıştır. Bu gruplara ait Anti HAV IgG pozitiflik oranları sırasıyla %50,00, %91,76, %98,34, %99,07, %99,10, %98,63 ve %97,96 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. Cinsiyete göre Anti HAV IgG ve Anti HAV IgM seropozitifliği

Test	Seropozitiflik	Kadın		Erkek		p	χ^2
		Sayı	%	Sayı	%		
Anti HAV IgG	Pozitif	703	96.80	809	97.70	0.367	0.814
	Negatif	23	3.20	19	2.30		
	Toplam	726	100	828	100		
Anti HAV IgM	Pozitif	10	0.9	11	0.83	0.988	0
	Negatif	1071	99.1	1306	99.17		
	Toplam	1081	100	1317	100		

Anti HAV IgM pozitifliği 0-10 yaşta %10 ve 11-20 yaş grubunda %3,09 oranında tespit edilmiştir (Tablo 3). 0-10 yaş grubunda %50 oranında saptanan Anti HAV IgG pozitifliği diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0.015$). Anti HAV IgM pozitifliği ise diğer yaş gruplarına göre 0-10 yaş ve 11-20 yaş grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı ($p=0.004$). Yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığının azaldığı ve birçoğunun çocukluk döneminde hastalıkla karşılaşmışlığı kazandığı saptanmıştır.

Tablo 2. Toplam Anti HAV IgG ve Anti HAV IgM seropozitifliği

	Anti HAV IgG	Anti HAV IgM
Pozitif sonuç sayısı	1512	21
Toplam hasta sayısı	1554	2398
Yüzde	97.30	0.87

Tablo 3. Yaşa göre Anti HAV IgG ve Anti HAV IgM seropozitifliği

Yaş grubu	Anti HAV IgG			Anti HAV IgM		
	Toplam hasta n	Pozitif sonuç n	%	Toplam hasta n	Pozitif sonuç n	%
0-10 yaş	18	9	50.00	10	1	10
11-20 yaş	170	156	91.76	291	9	3.09
21-30 yaş	423	416	98.34	716	3	0.41
31-40 yaş	326	323	99.07	581	4	0.68
41-50 yaş	224	222	99.10	359	1	0.27
51-60 yaş	147	145	98.63	201	2	0.99
≥ 61 yaş	246	241	97.96	240	1	0.04
Toplam	1554	1512	97.30	2398	21	0.87

TARTIŞMA

Güvenli ve etkin bir aşı olmasına rağmen Hepatit A, halen; akut viral hepatitin etiolojisinde önemli rol oynamaktadır [10]. Ülkemizde akut hepatit A görülme sıklığı azalması ile birlikte; Hepatit A salgınları hâlâ önemli morbiditeye yol açtığı, hatta acil karaciğer transplantasyonu gerektirecek ciddi fulminan hepatit tablosu oluşturabildiğinden önemini korumaktadır [1,11]. Anti HAV IgG, enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve yaşam boyu koruyuculuk sağlamaktadır. Prevalans çalışmalarında sıklıkla bu parametre kullanılmaktadır [12].

Bu çalışmada; örneklerin %97,30'unda Anti HAV IgG pozitifliği ve %0,87'sinde Anti HAV IgM pozitifliği saptanmıştır. Alıcı ve ark.'nın [13] yaptığı çalışmada; 1995-2012 yılları arasında ülkemizde Anti HAV seropozitifliği ve yaş gruplarındaki dağılımı ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı özetlenmiş olup, toplam Anti HAV seropozitifliğinin %38,9ve %96 arasında değiştiği belirtilmiştir. Kanra ve ark. [14] bütün ülkeyi temsil edecek şekilde gruplara ayırdıkları bölgelerdeki 9 ilden gelen örneklerle 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada ülke genelinde HAV seroprevalansını %71,3 olarak belirlemişlerdir. Ağca ve ark. [15] tarafından 2013 yılında Tavşanlı ve Uşak bölgelerini kapsayan bir çalışmada, %90 seropozitivite ancak 30 yaşından sonra olurken, bu çalışmada 11 yaş ve sonrasında olmuştur. Bu çalışmada saptanan %97,30'unda Anti HAV IgG pozitifliği ülkemizin diğer bölgelerinde yapılan çalışmaların tespit ettiği oranlara göre yüksektir. Ülkemizde, HAV seroprevalansı; coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durum ile bağlantılı olarak önemli farklılıklar göstermektedir [6]. Yılda 1.4 milyon yeni vakanın görüldüğü hastalığın bulaşında düşük sosyo ekonomik düzey varlığı etkilidir [16]. Çalışmalar arasında farklar olmasına rağmen, genel olarak ülkenin batı bölümlerinde seroprevalansın daha düşük olduğu söylenebilmektedir [17,18]. Yapılan bir çalışmada HAV enfeksiyonunun bölgelere göre sıklığının değiştiği bildirilmekte ve doğu ve güney bölgelerinde seroprevalansın diğer bölgelere göre daha fazla gözlendiği bildirilmektedir [19]. Yurt dışında yapılan çalışmalar incelendiğinde gelir seviyesi yüksek olan Batı Avrupa, Avustralya, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya gibi ülkelerde yetişkin nüfus HAV enfeksiyonuna karşı duyarlıyken, gelir seviyesi düşük olan Afrika ve Güney Asya'nın bazı bölümlerinde ise yetişkinler yüksek oranda bu enfeksiyona karşı bağısızdır [16]. Doğu ve Güneydoğu Bölgeleri'nde, gelişmekte olan ülkelere benzer, seropozitiflik oranlarının daha erken yaş gruplarında saptandığı bildirilmekte ve bu bölgeler hiperendemik bölge tanımına girmektedir [6].

Bu çalışmada; tüm yaş gruplarında %0,87 oranında Anti HAV IgM pozitifliği saptanmıştır. Anti HAV IgM pozitifliği 0-10 yaşta %10 ve 11-20 yaş grubunda ise %3,09 oranında tespit edilmiştir. Anti HAV IgM pozitifliği, diğer yaş gruplarına göre 0-10

yaş ve 11-20 yaş grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Parlak ve ark.'nın [20] yaptığı çalışmada Anti HAV IgM pozitifliği tüm yaş grupları için %2,9 oranında, çocukluk yaş grubu için %12,3 oranında tespit edilmiştir. Yanık ve ark.'nın [21] Samsun ilinde yaptıkları çalışmada, tüm yaş grupları için %1 oranında HAV IgM pozitifliği saptanmış olup bu hastaların çoğunun çocuk yaş grubunda olduğu belirtilmiştir. Koroğlu ve ark.'nın [12] yaptığı çalışmada Anti HAV IgM pozitifliği %4,44, Süzük ve ark.'nın [17] yaptığı çalışmada %7,31, Ünver ve ark.'nın [18] çocuklarda yaptığı çalışmada %20,48 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan düşük düzeydeki Anti HAV IgM pozitifliği; hastanemizde çocuk sağlığı ve hastalığı polikliniklerinin az sayıda olmasına ve ilimizde şehir merkezinde farklı olarak iki tane çocuk hastalıkları hastanesinin bulunmasından dolayı çocuk hastaların genelde bu hastanelere götürülmesinden kaynaklanabilir.

Bu çalışmada, cinsiyetler arasında HAV seropozitifliği dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hepatit A enfeksiyonu bulaşımın bazı meslek çalışanları (lağım çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar hariç cinsiyetle ilgisi yok gibi görülmektedir [2].

Ülkemizdeki farklı çalışmalarda, erişkinlerde Anti HAV pozitiflik oranlarının yaşla paralel arttığı ve erişkinlerde bazen %100 gibi yüksek seviyelere ulaştığı, bölgeler arasında yalnızca enfeksiyonun kazanılma yaşında bazı farklılıklar olduğu görülmektedir [11,18]. Bu çalışmada Anti HAV IgM seropozitivitesinin çocukluk çağında, Anti HAV IgG seropozitivitesinin ise erişkinde yüksek olduğunu saptadık. Bu durum yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olmakla beraber çocukların HAV enfeksiyonu için risk altında olduğunu göstermektedir. Genel olarak ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin yükselmesi ile hepatit A enfeksiyonuyla karşılaşma yaşı gecikmektedir. Duyarlı kesimin artması ise herhangi bir enfeksiyonun salgın şeklinde görülme şansını artırır [22].

Hepatit A hijyen şartlarının düşük olduğu bölgelerde yüksek prevalansa sahiptir ve buralarda hayatın erken yaşlarında asemptomatik enfeksiyon olarak geçirilir. Hijyen şartları iyileştikçe HAV ile karşılaşma riski azalmakla birlikte, daha ilerlemiş

yaşlarda karşılaşma ihtimali artmakta bu da klinik gidişin daha komplikasyonlu seyretme olasılığını arttırmaktadır [23,24]. Bu hastalığın önlenmesinde aşılama, eğitim, sağlık önlemleri ve çevresel hijyen koşullarının önemi kabul edilmelidir. Hastalıktan korunmada hepatit A aşısı ile aşılama önemlidir. Ülkemizde; 2012 yılı Kasım ayından itibaren, HAV aşısı bağışıklama takvimine ilave edilmiştir [17,21]. Hastalığın önlenmesinde en etkin metot olan aşılama ile hem hastalık gelişiminin hem de hastalığın yayılımının önlenmesi belirtilmektedir [25]. İleri yaşlarda ve eşlik eden risk faktörleri bulunan bireylerin, HAV ile karşılaşma durumunun araştırılarak; duyarlı bireylerin aşılama ve erişkin aşılama programlarının da daha aktif hale getirilmesi gerekmektedir.

HAV enfeksiyonu için, tanımlanmamış hastalık, bildirilmemiş vakalar gerçek hastalık insidansını belirlemede güçlük yaratmaktadır [26]. Ayrıca, ülkemizde yapılan HAV seroprevalans çalışmalarında; yaş gruplarının homolog olarak kullanılmamasından dolayı etkin bir şekilde değerlendirme ve karşılaştırma yapılamamaktadır. Yapılacak yeni çalışmalarda yaş gruplarının standardizasyonu ile bu verilerin etkin bir şekilde kullanımı sağlanabilecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ilimizin en büyük hastanesinde HAV seroprevalans verilerini saptadık. Bu bilgiler ışığında; önleyici tedbirler, aşılama programı çalışmaları ve aşı etkinliğinin tespitine katkı sağlayacağımızı düşünmüş bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Tekay F. Hakkari Devlet Hastanesine başvuran 0-14 yaş grubu çocuklarda hepatit a sıklığı. Dicle Tıp Dergisi 2006;33:245-247.
2. 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.
3. Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology, 4th edn. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2001:799-840.
4. Mistik R. Viral Hepatitler. In: Altındış M, eds. Hemşireler İçin Mikrobiyoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 2010:268-269.
5. Kara Hİ. Akut Viral Hepatit A. Türk Aile Hek Derg 2007;11:177-184.
6. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. Viral Hepatit Dergisi 2012;18:81-86.

7. Franco E, Meleleo C, Serino L, et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012;4:68-73.
8. Arvas G, Kaya B, Berktaş M. The seroprevalance of Acute Hepatitis A in 0-18 Age Group Children who Applied to Iğdır State Hospital. *J Pediatr Inf* 2011;5:129-131.
9. Uzun BK, Er HH, Güngör S, ve ark. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran erişkin hastalardaki Hepatit A ve Hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19:76-79.
10. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirol* 2010;53:15-19.
11. Mıstık R. Hepatit A virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral hepatit 2013*. 1.Baskı. İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, 2013:13-23.
12. Köroğlu M, Demiray T, Terzi HA, Altındış M. Farklı yaş gruplarında Hepatit A Seroprevalansı; Sakarya verileri ve literatür derlemesi. *Viral Hepatitis Journal* 2014;20:110-114.
13. Alıcı Ö, Ağalar C, Yazıcılar HA. İstanbul'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19:110-114.
14. Kanra G, Tezcan S, Badur S, and Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simaltenous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44:204-210.
15. Ağca H, Toklu GD. Hepatit A seropozitifliği: Türkiye'de iki farklı hastanenin karşılaştırmalı sonuçları. *J Clin Anal Med* 2013;4:104-106.
16. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28:6653-6657.
17. Süzük S, Avcıküçük H, Öztaş D, ve ark. 2006-2013 yılları arasında Kırıkkale ilinde 0-18 yaş grubunda akut Hepatit A Enfeksiyonu sıklığı *Viral Hepatitis Journal* 2014;20:106-109.
18. Ünver Ü, Sevinç Z, Çiftçi A. Muş Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda Hepatit A görülme sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44:114-117.
19. Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N, et al. Differences in hepatitis A seroprevalance among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15:69-72.
20. Parlak M, Güven A, Erdin BN, Bayram Y. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Çocuk ve Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Virüs Seroprevalansı. *Viral Hepatitis Journal* 2015;21:20-22.
21. Yanık K, Akbal AU, Erdil M, ve ark. Samsun yöresinde Hepatit A prevalansının değerlendirilmesi. *Viral Hepatitis Journal* 2015;21:23-27.
22. Türker K, Balcı E, Batı S, Haşçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde Hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:143-148.
23. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edn. Philadelphia. Churchill Livingstone, 2005:1426-1440.
24. Betts RF, Chapman CW, Penn RL. *İnfeksiyon Hastalıklarının Pratik Yaklaşımları*. 5.baskı. İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:457.
25. Brundage SC, Fitzpatrick AN. Hepatitis A. *Am Fam Physician* 2006;3:2162-2168.
26. Kurugöl Z, Aslan A. Hepatit A Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı? *Klinik Gelişim Dergisi* 1994;25:30-31.