

HEPATİT A: GÖZDEN GEÇİRME

Prof. Dr. Reşit Mıstık

Bursa

21.01.2018 Diyarbakır

- genom tek bir ORF içerir ve tek bir poliproteini kodlar
- bu poliprotein proteazlarla yapısal olan ve olmayan proteinlere ayrılır

viroloji

- HAV ilk kez Feinstone tarafından 1973'te elektron mikroskopisi ile gösterilmiş
- Picornaviridae ailesinin heparnavirus genusundan
- 27 nm çapında, zarfsız, kübik simettrili,
- 7500 bp uzunluğunda genom, (+) polariteli ssRNA virüsü
- 5' kodlamayan bölge 740, kodlayan bölge 2225 ve 3' kodlamayan bölge yaklaşık 60 nükleotidten oluşur

yapısal protein prekürsörü P1'in 3C proteaz bölge restriksiyon enzimleri ile kesilmesinde;

- VPO (1AB),
- VP3 (1C),
- VP1 (1D) ve
- PX (1D prekursorlerinden)

proteinleri oluşur

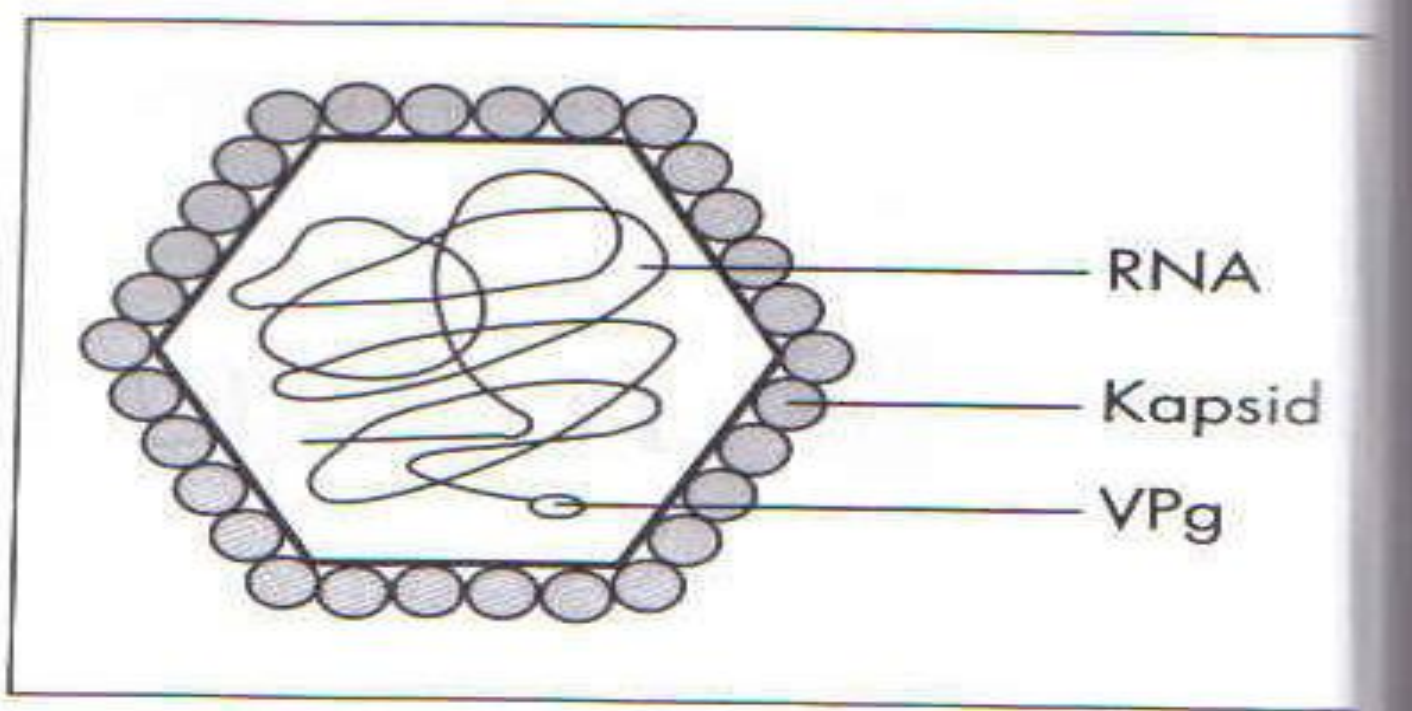
- filogenetik analizler HAV'nün, picornaviridae ile insektlerin picorna benzeri virüsler arasında yer aldığını göstermiş (Drexler JF, Corman VM, Lukashev AN, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:15190-5)

- yedi genotipi tanımlanmış ancak 4'ü insan enfeksiyonları ile alakalı bulunmuş (Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Vaccine 1992;10 Suppl 1:S40-4)



HAV

- tek bir serotip vardır
- insanda hastalık yapan genotipler: I, II, III ve IV
- P1'i kodlayan bölgedeki sekans değişiklikleri genotipler arasında %15-27 oranında olmasına rağmen genotipler antijenik olarak çok benzer



Şekil 1. Hepatit A Virüsünün Şematik Görünümü

Akut Viral Hepatit (AVH) Etkenleri, Sinonimleri ve Bazı Epidemiyolojik,
Virolojik ve Klinik Özellikleri

Etken	Hastalık	Zarf	Bulaş yolu	RNA/DNA	Kronisite	Fulminant
HAV	Hepatit A (HA)	-	Fekal-Oral	ssRNA	Yok	+ Nadir
HBV	Hepatit B (HB)	+	Parenteral	dsDNA	Var	+ Nadir
HCV	Hepatit C (HC)	+	Parenteral	ssRNA	Var	+/-Nadir
HDV	Hepatit D (HD)	HBsAg	Parenteral	Defektif RNA	Var	+Sık
HEV	Hepatit E (HE)	-	Fekal-oral	ssRNA	Yok	+Gebelikte
HGV	?	+	Parenteral	ssRNA	? Persistans	?
TTV	?	-	Parenteral/Fekal-oral?	ssDNA	?Persistans	?
SEN-V	?	-	Parenteral	ssDNA	?Persistans	?





Epidemiyoloji

- Dünya'nın her tarafında bulunur
- Dünyada ve Türkiye'de aminotransferaz yüksekliğinin en önemli nedeni enfeksiyonlar
- enfeksiyonlar içinde de yaygınlığı en fazla olan viral hepatit hepatit A (HA) (Serdaroğlu F, Koca T, derici S, Akçam M. The etiology of hypertransaminosemia in Turkey children. Bosn J Basic Med Sci 2016; 16:151-6)

- genellikle insan ile sınırlı enfeksiyonları var
- ancak domuzlarda deneysel HAV enfeksiyonu oluşturulduğu gösterilmiş (Song 2015)



THE WEST

- fekal –oral yolla bulaşır ve yayılır
- sosyo-ekonomik ve hijyenin kötü olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde yüksek prevalansa ulaşır
- gelişmiş ülkelere bu ülkelere seyahat edenler HA için risk altında olduklarına dair uyarılırlar
- ancak CDC (Center of Disease Control, USA, Atlanta) ve RKI (Robert Koch Institute, Berlin, Germany)'e göre bu şekilde gelişen enfeksiyon prevalans raporları son 10 yılda belirgin şekilde azalmış (Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)
- hijyen ve sanitasyon koşullarının iyileşmesi yanında aşılanmanın da bunda rol oynadığı açık
- bunlara rağmen gelişmiş ülkelerde bile HA salgınları rapor edilmekte



- Avrupa ve A.B.D.' de dondurulmuş çilek kaynaklı (Guzman Herrador 2014, Fitzgerald 2014) veya
- ithal edilen narlardan (Collier 2014) salgınlar bildirilmiş
- İsrail'de 80 olguluk bir salgın meydana gelmiş ve bu olguların 4'ünün daha önce aşı yaptıranlar olduğu ifade edilmiş (Manor 2016)

- diğer birçok enfeksiyon etkeni gibi HAV'ne bağlı salgınlar ülkemizde de zaman zaman bildirilmiştir (Avcı K ve ark. Bir hepatit A salgınının incelenmesi: Afyonkarahisar Kocaöz Kasabası 2013. Viral Hepatit Derg 19:59-61)
- HA'nın her ne kadar daha çok sonbahar kış aylarında pik yaptığı ifade edilse de (Esser-Nobis K, Harak C, Schult P, et al. Hepatology 2015, 62: 397-408)
- kırsal alanda gelişen bu salgında olguların Mayıs ve Haziran aylarında pik yaptığı (2012 de 1, 2013' te Ocak'ta 1, Şubat'ta 3, Mart' ta 5, Nisan'da 4, Mayıs'ta 22, Haziran'da 34 olgu) ve etkilenenlerin hepsinin 13 yaş altı çocuklar olduğu görülmüş

- ve yukarıda belirtildiği gibi sosyo-ekonomik , hijyen ve sanitasyon yetersizliğine vurgu yapılmış
- sanitasyon ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu bölge ve ülkelerde enfeksiyonun daha çok çocukluk döneminde alındığını göstermesi bakımından da bu salgın önemli



- parenteral bulaş nadir
- anneden bebeğe geçtiğine dair herhangi bir rapor bildirilmemiş
-
- ülkemizde de sanitasyon ve hijyen koşulları ile direkt ilişkili olduğu birçok çalışmada ayrıntılı olarak belirtilmiş (-Halicioğlu O ve ark. Travel Med Infect Dis 2012; 10:43-7; Bozaykut A ve ark. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2011; 42:175-9 ; Özden HT. Euro J Gastroenterol Hepatol 2016; 28:333-7 ; Canan N, ve ark. J Viral Hepat 2012; 19:72-6 ; Bekçibaşı M, Üzel A. ANKEM Derg 2016; 30:97-101 ; Kaya D, et al. J Viral Hepat 2007; 14:830-4; Atabek ME, et al. Health Policy 2004; 67:265-9 ; Demiray T, et al. Turk J Pediatr 2016; 58:480-91 ;Avcı K ve ark.. Viral Hepatit Derg 19:59-61)
- buna göre kalabalık yaşam koşulları, düşük gelir ve eğitim düzeyi, kırsalda ve gecekonduda yaşamak, sağlıklı su ve tuvalet yetersizliği gibi bir veya birden fazla faktörün yer aldığı nedenler hepatit A (HA) için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş

- sanitasyon ve hijyen koşullarının kötü olduğu bu gibi ülke ve bölgelerde erişkin yaşa gelmeden çok yüksek prevalansa ulaşmakta
-
- bildirimi zorunlu bir hastalık
- TC Sağlık Bakanlığına bildirilen akut viral hepatit A (AVHA) sayıları hemen hemen akut viral hepatit B (AVHB) kadar

(Mısıtık R. Hepatit A virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Ed. Tabak F, Tosun S. İn.Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi **2013, s. 15-23**)



- HAV'ü klinik semptomlar çıkmadan 5 gün öncesinden klinik semptomların çıkışından 2 hafta sonrasına kadar dışkı ile atılır
- çocuk ve immünsüprese kişilerde bu süre 5 aydan fazla olabilir (Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)



bölge ve yıllara göre prevalans

- 1173 64.4 (5 coğrafik bölge, 0-91 y)
 - 80 (Güneydoğu-Doğu 5-9 yaş)
 - 90 (Güneydoğu-Doğu 14> yaş)
 - 50< (Orta-Batı, 5-9 yaş)
 - 80< (Orta-Batı, 14> yaş) (Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N et al. Differences in hepatitis A seroprevalance among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. J Viral Hepat 2008; Suppl 2:69-72)
-
- İzmir 36 1998 1-4 yaş
 - 65 1998, 10-14 yaş
 - 95 1998, 20-29 yaş
 - 4.6 2008, 1-4 yaş
 - 23 2008, 10-14 yaş
 - 85 2008, 20-29 yaş
-
- (Kurugöl Z, et. al. Changing epidemiology of hepatitis A infection in İzmir Turkey. Vaccine 2011; 29: 6259-61)

-
- İstanbul 11.4 5-9
- 29 10-14
- 49.7 15-19
- 69 20-24 (Canan N, et al. J Viral Hepat 2012; 19:72-6).
- Samsun 4664 1777 38.1 0-93 yaş
(30-35 yaşlarda en yüksek prevalansa ulaşmakta) (Yanık K ve ark. Viral Hepatit Derg 2015; 21:23-7)
- Diyarbakır 3952 97.3 0- 87 yaş
(Temiz H ve ark. Dicle Tıp derg 2015; 42:485-9)

- ülkemizde yapılan taramalarda yaşla ilişkili olarak arttığı özellikle okul çağından itibaren prevalansta yükselme başlamakta ,
- bazı bölgelerde ise adolesan döneminden itibaren yükselmekte (% 50-70) ve yaşla artış göstererek prevalansı % 90-100'lere ulaştığı görülmekte (Kaya D, Güler E, Ekerbiçer HC, et al. J Viral Hepat 2007; 14:830-4 ; Iraz M, Gültepe B, Doymaz MZ. Erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. Abant Med J 2015; 4:54-8., Ertürk A, Çiçek Çapur A, Cüre E, Akdoğan RA, Öztürk Ç. Rize ilinde erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. Viral Hepatit Derg ; 19: 85-8)
- HA'nın kazanılma yaşı olarak eski çalışmalarda erken çocukluk dönemi iken son çalışmalar bunun ileri yaşlara kaydığını gösteriyor (Kurugöl Z, et. al. Changing epidemiology of hepatitis A infection in İzmir Turkey. Vaccine 2011; 29: 6259-61)
- prevalansta son yıllarda genel bir azalma olduğunu ortaya koyan çalışmalar da var (Bozaykut A ve ark. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2011; 42:175-9; Alhan E, et al. Turk J Gastroenterol 2014; 25 Suppl1:6-8).
-



Viral Hepatitlerde Klinik

- asemptomatik
- semptomatik (halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ hipokondrda ağrı, ateş, bazı alışkanlıklarda değişme, tiksinti v.b)
 - anikterik
 - ikterik
 - kolestatik
 - fulminan

- küçük yaşlarda anikterik hepatit oranı %90-95 iken yaş arttıkça bu oran azalır ve erişkin yaş grubunda % 30'a inebilir (Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)
- kuluçka süresi 15-49 gün arasında ortalama bir aydır (Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. Vaccine 1992;10 Suppl 1:S15-7)
-
- özgül olmayan prodromal belirtiler veya başlangıç bulguları olarak ateş, halsizlik, iştahsızlık , bulantı, kusma , yemeklere karşı isteksizlik, tikslenme hissi, yorgunluk, kas eklem ve baş ağrıları
- sağ üst kadranda ağrı-dolgunluk hissi de olabilir (Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol 1985;122:226-33)

- bazı olgularda sarılık, kaşıntı, idrarda koyulaşma ve dışkı renginin açılmasına doğru (kolestaz) ilerler.
- bunların tümü görülebildiği gibi birkaçı ile sınırlı da olabilir
- sarılığın ortaya çıkmasıyla prodromal belirtiler azalır ve kaybolur
- ikterik hastalarda; hasta idrarın çay renginde olduğunu ve dışkı renginin açıldığını söyler,
- ikterik olduğunu genellikle çevresindekiler farkederek

fizik muayenede;

- hassas bir hepatomegali,
- %10-20 olguda splenomegali ve servikal lenfadenomegali saptanır
- bazı olgularda kolesistopatiyi andıran bilyer obstrüksiyon bulguları
- nekahat dönemi 2-12 hafta arasında olur, çocuklarda kısa erişkinlerde daha uzun bir süre
-
- hastaların tahminen % 5-10'nunda iyileşme ile sonuçlanan rölaps görülebilir (Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis 1995;171 Suppl 1:S15-8; Mısıtık R, Göral G, Gedikoğlu S, Helvacı S. Rölapsla seyreden bir hepatit A olgusu. Uludağ Ü Tıp Fak Derg 2:367-370, 1990. (A relapsing cause of acute viral hepatitis A)
- sekonder olgu sayısı yüksek
-

AVHA olgularından;

- durdurulamayan kusması ve beslenme sorunu yaşayanlar,
- kolestatik formda seyredenler,
- ko-morbit olgular,
- ALT/AST oranı 1'in altında olanlarla
- PT aktivitesi % 50'den fazla uzayanlar yatırılarak izlenmeli

#RiverwalkNO



Hepatit A'da Ekstrahepatik Bulgular

- sık değil
- akut dönemde görülür ve genellikle iyileşme ile kaybolurlar
- sıklık sırasına göre artralji, ishal, renal bozukluk, eritrosit aplazisi, yaygın lenfadenopati, pankreatit ve kriyoglobulenimi görülebilir

(Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)

-

-

Viral Hepatitlerde Laboratuvar

- hemogramda deęişiklik olmaz.
- bazen lökosit sayısı düşük olabilir
- periferik yaymada lenfosit hakimiyeti görülür
- ALT ve AST normalin üst katının 10 katı olur.
- ALP 1-2 kat artabilir

- ikterik olgularda hem direkt hem de indirekt bilirubin artışı vardır
- kolestazda direkt bilirubin hakimiyeti vardır
- ancak kesin tanı virolojik veya serolojik yöntemlerle konur



HA'da Tanı

- hücre kültürü pratik değil
- dışkı, safra ve serumda IEM, RIA, EIA ile HAV Ag aranabilir
- RIA ve EIA'den 10 kez daha duyarlı Hibridizasyon yöntemi ile daha da duyarlı RT-PCR ile HAV RNA'sı saptanabilir

HA'da tanı

- HA ön tanısı ALT-AST ve ikterik olgularda bilirubin yüksekliği ile başlar
- non-fulminan HA'da ALT daha yüksek
- kolestatik formda ALP ve GGT hafif olarak yükselebilir
- ancak HA'da kesin tanı anti-HAV IgM veya HAV-RNA'nın dışkı veya safrada gösterilmesi ile konur
- tek başına anti-HAV IgG geçirilmiş veya aşıli bir birey olduğunu gösterir

- serolojik olarak EIA ile anti-HAV IgM (serumda 2-4 ay kalır) ve IgG (serumda ömür boyu kalır) pratik uygulamada kullanılır
- EIA ile HAV proteinaza karşı oluşan antikorlar doğal enfeksiyondan sonra bulunur, aşıdan sonra bulunmaz
- HAV'a karşı immun yanıt virüse spesifik sitotoksik T hücre yanıtı

- aşıdan kısa bir süre sonra anti-HAV IgM ve IgG pozitifleşir (Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)
- anti-HAV IgG aşıdan sonra 20-30 yıl persiste eder
- anti-HAV IgG ve IgM ile HAV-RNA tükürükte de saptanmış ve tanıda non-invazif bir tetkik olarak kullanılabileceği bildirilmiş (Armado Leon La, de Almeida AJ, de Paula VS et al. Longitudinal Study of Hepatitis A Infection by Saliva Sampling: The Kinetics of HAV Markers in Saliva Revealed the Application of Saliva Tests for Hepatitis A Study. PLOS One 2015; 10(12).
- HA'da kullanılan testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek

tedavi ve prognoz

- HA için özgül bir anti-viral tedavi yok
- tedavi semptomatik
- fulminan hepatite giden olguların karaciğer transplantasyon merkezinde izlenmesi gerekir
- in-vitro olarak siklosporin-A ve silibinin'in HAV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş (Esser-Nobis K, Harak C, Schult P, et al. Hepatology 2015, 62: 397-408)
-
-

yaşla ilişkili olarak mortalite riski

- çocuklarda % 0.1,
- 15-39 yaş arasında % 0.4 ve
- 40 yaş üstü % 1.1 olarak verilmiş

HA'nın ciddi seyir gösterebileceği predispoze faktörler;

- var olan kronik hepatit,
- immünsüpresyon,
- malnütrüsyon ve
- yaş (Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical textbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37)
-

korunma

-
- temas öncesi korunma aşısı ile yapılır
- aşısı normal olarak 6 ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanır
- ülkemizde 2012 yılından itibaren çocuk aşısı takvimine girmiştir
- inaktif HA aşısı olarak Havrix (720 ve 1440 EU), Avaxim (80 ve 160 EU) ve Vaqta (25 ve 50 U) bulunmakta
- ayrıca ikili aşısı Twinrix (A +B)
-

- salgın durumunda yakın temaslılara standart immunglobulin (slg), 0.02 mL/kg tek doz yapılmalı
- endemik bölgelere gidecek olan gelişmiş ülke vatandaşlarına bugün slg (0.06 mL/kg) yerine aşı ile korunmaları tavsiye edilmekte
-
- Hollanda'dan bir çalışmada HA ile yakın temaslılara slg veya aşı yapılmış, slg grubunda hiç AVHA görülmemesine karşın aşı grubunda bazı kişilerde AVHA geliştiği bildirilmiş (Whelan J, Sonder GJ, Bovee L, et al. Evaluation of hepatitis A vaccine in post-exposure prophylaxis, The Netherlands, 2004-2012. PLoS One 2013, 17: e78914)

sonuç

- domuzlarda deneysel enfeksiyon
- salgınları hala var
- seropozitiflik ileri yaşlara taşınıyor
- 2012 den itibaren rutin aşı programında
- seroepidemiolojik çalışmalarda aşı sorgulanmalı veya aşı ile oluşan bağışıklık gösterilmeli
- tanıda ileriki yıllarda tükürük kullanılabilir
- temas sonrası korunma slg
- medikal tedavi??? transplantasyon önemli

- teşekkürler

- **KAYNAKLAR**

- 1-Drexler JF, Corman VM, Lukashev AN, et al. Hepatovirus Ecology Consortium. Evolutionary origins of hepatitis A virus in small mammals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:15190-5.
- 2-Lemon SM, Jansen RW, Brown EA. Genetic, antigenic and biological differences between strains of hepatitis A virus. Vaccine 1992;10 Suppl 1:S40-4.
- 3-Serdaroğlu F, Koca T, dereci S, Akçam M. The etiology of hypertransaminosemia in Turkey children. Bosn J Basic Med Sci 2016; 16:151-6.
- 4- Pischke S and, Wedemeyer H. Hepatit A. In Hepatology: a clinical texbook (eds. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wdemeyer H), 8th ed. Medizin Fokus Verlag, Druckerei Heinrich GmbH, 2017; p. 30-37.
- 5-Halcioğlu O, Akman SA, Toker B, Ateşli R, Köse Ş. Hepatit A seroprevelance in children and adolescents aged 1-18 years among a low socioeconomic population in İzmir, Turkey. Travel Med Infect Dis 2012; 10:43-7.
- 6-Bozaykut A, Akcan V, Sezer RG; Patekçi C, Pulat Sezen L, Paketçi A. Çocuklarda hepatit A seropozitivitesi ve sosyo-ekonomik faktörlerle ilişkisi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2011; 42:175-9.
- 7-Özden HT. Hepatitis A seroprevelance in patients with chronic viral hepatitis in Konya Turkey. Euro J Gastroenterol Hepatol 2016; 28:333-7.
- 8-Canan N, Yüksel Koçdoğan F, Mert D ve ark. Hepatitis A seroprevelance in children and adults in İstanbul Turkey:seroprevelance change and associated factors. J Viral Hepat 2012; 19:72-6.
- 9-Bekçibaşı M, Üzel A. Sağlık çalışanlarında hepatit A, B, C ve HIV enfeksiyon prevalansı. ANKEM Derg 2016; 30:97-101.
- 10- Kaya D, Güler E, Ekerbiçer HC, et al. Hepatitis A seroprevelance and its relationship with environmental factor in children of different age groups in Kahramanmaraş, Eastern Mediterranean region of Turkey. J Viral Hepat 2007; 14:830-4.
- 11-Atabek ME, Finoluk D, Gülyüz A, Erkul I. Prevelance of anti-HAV and anti-HEV in Konya, Turkey. Health Policy 2004; 67:265-9.
- 12-Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, Özbek A, Terz, AH, Altındış M. Hepatitis A virüs epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevelance and endemicity by region. Turk J Pediatr 2016; 58:480-91.
- 13-Avcı K, Akgün L, Özçelik R, Elbi H, Altındış M. Bir hepatit A salgınının incelenmesi: Afyonkarahisar Kocaöz Kasabası 2013. Viral Hepatit Derg 19:59-61.

- 14- Mıstık R. Hepatit A virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Ed. Tabak F, Tosun S. İn.Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul Tıp Kitabevi **2013, s. 15-23.**
- 15-Iraz M, Gültepe B, Doymaz MZ. Erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. Abant Med J 2015; 4:54-8.
- 16-Ertürk A, Çiçek Çapur A, Cüre E, Akdoğan RA, Öztürk Ç. Rize ilinde erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. Viral Hepatit Derg ; 19: 85-8.
- 17-Kurugöl Z, Aslan A, Türkoğlu E, Koturoğlu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in İzmir Turkey. Vaccine 2011; 29: 6259-61.
- 18-Alhan E, Kozanoğlu B, Tümgör C, Çelik U, Yaman A, Bozdemir N. Epidemiological shift of hepatitis A in central Adana, Turkey. Turk J Gastroenterol 2014; 25 Suppl1:6-8.
-
- 19-Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. Vaccine 1992;10 Suppl 1:S15-7.
-
- 20-Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol 1985;122:226-33.
-
- 21- Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis 1995;171 Suppl 1:S15-8.
-
- 22- Mıstık R, Göral G, Gedikoğlu S, Helvacı S. Rölapsla seyreden bir hepatit A olgusu. Uludağ Ü Tıp Fak Derg 2:367-370, 1990. (A relapsing cause of acute viral hepatitis A)
-
- 23- Armado Leon La, de Almeida AJ, de Paula VS et al. Longitudinal Study of Hepatitis A Infection by Saliva Sampling: The Kinetics of HAV Markers in Saliva Revealed the Application of Saliva Tests for Hepatitis A Study. PLOS One 2015; 10(12).
-
- 24-Esser-Nobis K, Harak C, Schult P, et al. Hepatology 2015, 62: 397-408.
-
- 25-Whelan J, Sonder GJ, Bovee L, et al. Evaluation of hepatitis A vaccine in post-exposure prophylaxis, The Netherlands, 2004-2012. PLoS One 2013, 17: e78914.