

Akut Viral Hepatit A

ACUTE VIRAL HEPATITIS A

İsmail Hamdi Kara¹

Özet

Bu derlemede ülkemizde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından akut viral hepatit A tüm yönleri ile gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Akut viral hepatit A, hepatit A epidemiyolojisi, hepatit A korunma.

Summary

In this review, acute viral hepatitis A, which is a frequent infectious disease in Turkey, is discussed in all its aspects.

Key words: Acute viral hepatitis A, hepatitis A epidemiology, hepatitis A prophylaxis.

Viral hepatitler; dünyada ve ülkemizde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. En sık görülen etkenler hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve hepatit E (HEV) virüsleridir. Hepatit A ve E başlıca fekal-oral yoldan, diğerleri perkütan yol ve cinsel temasla bulaşır. Enfeksiyonun çoğu kez anikterik, sübklinik ya da asemptomatik seyretmesi yayılımında başlıca rolü oynar. Hastalık fulminan seyredebilir ve ölüme yol açabilir. Hepatit B, C ve D kronikleşebilir. Geçiş önlenbilir olup, Hepatit B ve A için koruyucu aşıların varlığı önemlidir. “Ulusal Sağlık 21” kapsamında, 2010 yılına kadar, HBV taşıyıcı insidansının en az %80 azaltılması hedeflenmiştir.¹

Klinik Tanımlama

Ani başlayan sarılık, koyu renkli idrar, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, sağ üst kadrans hassasiyeti, idrarda bilirubin artışı ve serum ALT düzeyinin yükselmesi öncelikle hepatit açısından değerlendirilmeli, ancak hepatitlerin asemptomatik ve/veya anikterik seyredebileceği de unutulmamalıdır.

Laboratuvar Tanı Ölçütleri

Viral hepatitlerin esas tanısı için geçerli minimum teknik ELISA’dır. Buna göre; farklı hepatit enfeksiyonlarının saptanmasında geçerli minimum parametreler şunlardır.¹

Hepatit A tanısı için: Anti-HAV IgM ELISA pozitifliği

Hepatit B tanısı için: HBsAg ve/veya anti-HBc IgM ELISA pozitifliği

Hepatit C tanısı için: Anti-HCV pozitifliği ve tamamlayıcı testlerle (RIBA, HCV-PCR) doğrulama.

Hepatit D tanısı için: HBsAg ve/veya anti-HBc IgM pozitifliği ile birlikte Anti-HDV ELISA pozitifliği

Hepatit E tanısı için: Anti-HEV IgM ELISA pozitifliği

Vaka Sınıflandırılması

Olası Vaka

Tanı için gerekli laboratuvar ölçütleri araştırılmamış ya da tamamlanamamışsa; karaciğer fonksiyon testlerinde başka nedenlerle açıklanamayan anormal değişiklikler var-

¹) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr.

sa kliniği ve bulaş yolu uyumlu tüm vakalar “olası akut viral hepatit” olarak bildirilmelidir.

Kesin Vaka

Hepatit A

• Klinik tanımlama ile uyumlu ve anti-HAV IgM pozitif bulunan vaka veya

• Klinik tanımlama ile uyumlu ve laboratuvarca doğrulanmış bir A Hepatiti vakasıyla epidemiyolojik olarak ilişkili vaka

Hepatit B

• Klinik tanımlama ile uyumlu, anti-HBcIgM ve/veya HBsAg pozitif vaka

Hepatit C

• Klinik tanımlama ile uyumlu, tanı için gerekli laboratuvar ölçütleri ile doğrulanmış vaka

Klinik Örneklerin Alınması

Plazma

• Hasta kanı antikoagülanlı, tercihen vakumlu bir tüpe (Vacutainer™) alınır. Santrifüje edilerek 2-3 ml plazma kısmı ağız sızdırmaz kapaklı bir tüpe alınır (asla ağız pamuk veya flasterle kapatılmış tüpe konmaz).

• Kanın alınması ve serum/plazmanın ayrılmasında kan ve kan ürünleri ile ilgili evrensel güvenlik önlemleri uygulanmalıdır!

Saklama Koşulları

Serum/Plazma

<1 hafta saklama için +40C, daha uzun süreli saklama için -200C (IgG için) veya -850C (IgM ve IgG için)¹

Hepatit A

Hepatit A virüsü (HAV) hepatovirus genusunda yer alır. HAV, yaklaşık 27-28 nm çapında, lineer pozitif polariteli ve RNA’sı tek sarmallı, zarfsız bir virüstür. İnsan hepatit A virüsünün en önemli rezervuarıdır. Bununla beraber insan dışı rezervuarlar da varolabilir. Marmoset ve şempanzeler-

de deneysel enfeksiyon oluşturulmuştur. HAV, ısıya diğer picornavirüslerden daha dayanıklıdır. Kurumuş formları oda ısısında haftalarca enfektivitesini, -20°C’de yıllarca canlılığını korur. Kaynatmakla 5 dakikada harap olurken, 60°C’de 10-12 saatte kısmi inaktivasyona uğrar. HAV tatlı suda, kaynak suyunda, deniz suyunda, kayalarda, istiridye-de günler ve aylarca canlı kalabilir. Hepatit A virüsü (HAV) fekal-oral yolla bulaşan ve enfeksiyonları çok yaygın olan bir virüstür.²⁻⁵

Epidemiyoloji

Hepatit A, Asya, Afrika ve Orta – Güney Amerika’da çoğu gelişen ülkede (Senegal’de %76.2, Belçika’da %81.1, Taiwan’da %88.7, İsrail’de 95.3, Yugoslavya’da %96.9) endemiktir.⁶ Bu ülkelerdeki çocukların çoğu asemptomatik enfeksiyon geçirerek, 5 yaşına kadar enfekte olurlar. Gelişmiş ülkelerde ise düşük endemisite kalıbı (İskandinav ülkeleri, Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri) görülür. Bu ülkelerde çocukluk çağında anti-HAV pozitifliği düşüken, yaşla birlikte artar. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının azalması; yüksek kalitede su temini, el temizliğinin iyi yapılması ve insan atıklarının gerekli şekilde yok edilmesi ile açıklanmaktadır.⁶ Hepatit A enfeksiyonu ülkemizde yaşa ve yöreye göre değişmek üzere %7.8 ile %87.5 oranında (Tablo 1) görülür. Erişkinlerde %90’larda olan anti-HAV pozitifliği yaşa bağlı olarak giderek artar.^{2,7-15}

Risk Grupları

Genel olarak, konumları nedeniyle, bazı grupların hepatit A açısından yüksek riskli oldukları kabul edilir.^{4,16,17}

1. Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle altyapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel.

2. Entellektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda, hastalar ve sağlık /bakım personeli.

3. Küçük çocukların gündüz bırakıldıkları yuva ve kreşlerde, personel ve çocuklar.

4. Kanalizasyon işçileri.

5. Damar içi uyuşturucu bağımlıları.

Tablo 1Türkiye’de viral hepatit A’nın, diğer akut viral hepatit enfeksiyonları arasındaki sıklığı⁷⁻¹³

Çalışmacı, Yılı	Kaynak No	Yöre	Yaş Grubu	Viral Hepatit A Sıklığı (%)
Badur, 1985	7	Istanbul	Çocuk	25.6
Sıdal, 1990	8	Istanbul	Çocuk	66.0
Kılıç, 1996	9	Kayseri	Çocuk	97.3
Badur, 1985	7	Istanbul	Erişkin	7.8
Ergönül, 1996	10	Ankara	Erişkin	38.8
Özgenç, 1992	11	Izmir	Erişkin	21.0
Turgut, 1992	12	Diyarbakır	Erişkin	32.5
Dündar, 1994	13	Adana	Erişkin	99.9

Hastalık, ılıman ülkelerde sonbahar veya kışın erken dönemlerinde pik yapar. Tropikal ve yarı tropikal bölgelerde mevsimsel özellik daha az önemlidir. ABD ve Avrupa’da mevsimsel özellikler gözlenmemiştir. Ülkemizde daha çok sonbahar ve kış aylarında görülür.^{9,15,16}

6. Oral-anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar.

7. Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek endemisite gösteren ülkelere seyahat edenler.

Bulaşma Yolları

Genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir.^{17,18}

Kişiden Kişiye

Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi, çok yakın temaslarla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaşım sıklıkla olur. Bulaşmanın yakın temasla olması ve inkübasyon döneminin haftalarca sürmesi; hepatit A salgınlarının toplumda yavaş yayılmasına, pik düzeye aylar içinde ulaşmasına ve salgının daha uzun sürede sona ermesine neden olmaktadır.¹⁹

Besinler ve Su Yoluyla Bulaşma

Özellikle gelişen ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun olmaması bu yolla bulaşımı ön plana çıkarmaktadır.

Parenteral Bulaşma

Yapılan çalışmalarda HAV’nın çok ender de olsa kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. Genel olarak HAV’nın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün ve sarılıktan 3-7 gün önce bulaşıcı olduğu kabul edilir.

Prenatal Geçiş

Viremik anne kanı ile, plasenta ayrılması sırasında virüs fetal dolaşıma geçebilir ya da bebek enfeksiyonu anne dışı ile temasla alabilir.^{20,21}

Diğer Geçiş Yolları

Bu yollar dışında; cinsel partnerler arası bulaşma (homoseksüellerde önemli), endemik bölgelere seyahatler, uyuşturucu ilaç kullanımı gibi yollar, özellikle gelişmiş ve düşük endemisite gösteren ülkelerde önemlidir.^{22,23}

Klinik

İnkübasyon Dönemi

Hepatit A’nın inkübasyon dönemi 15-45 gün arasında değişir; ortalama 28 gündür.^{2,14} Erken semptomlar müphem ve nonspesifik olduğundan inkübasyon süresini saptamak zordur. Beş gün kadar süren preikterik dönemde ateş, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı görülebilir.¹⁴ Sarılığın başlangıcı kesin bir belirleyici olarak alınırsa hastalığın son dönemlerine dek fark edilmeyebilir. Hastalığın başlangıcı için en önemli gösterge idrar renginin değişmesidir. Viral hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri, tipik ve atipik olmak üzere iki grupta incelenir.^{2,18,24}

Tipik Hepatit A Üç Şekilde Seyreder

1. Belirtisiz hepatit A: Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği ile tanı konulur.

2. Subklinik hepatit A: Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği yanında, transaminaz yüksekliği de vardır.

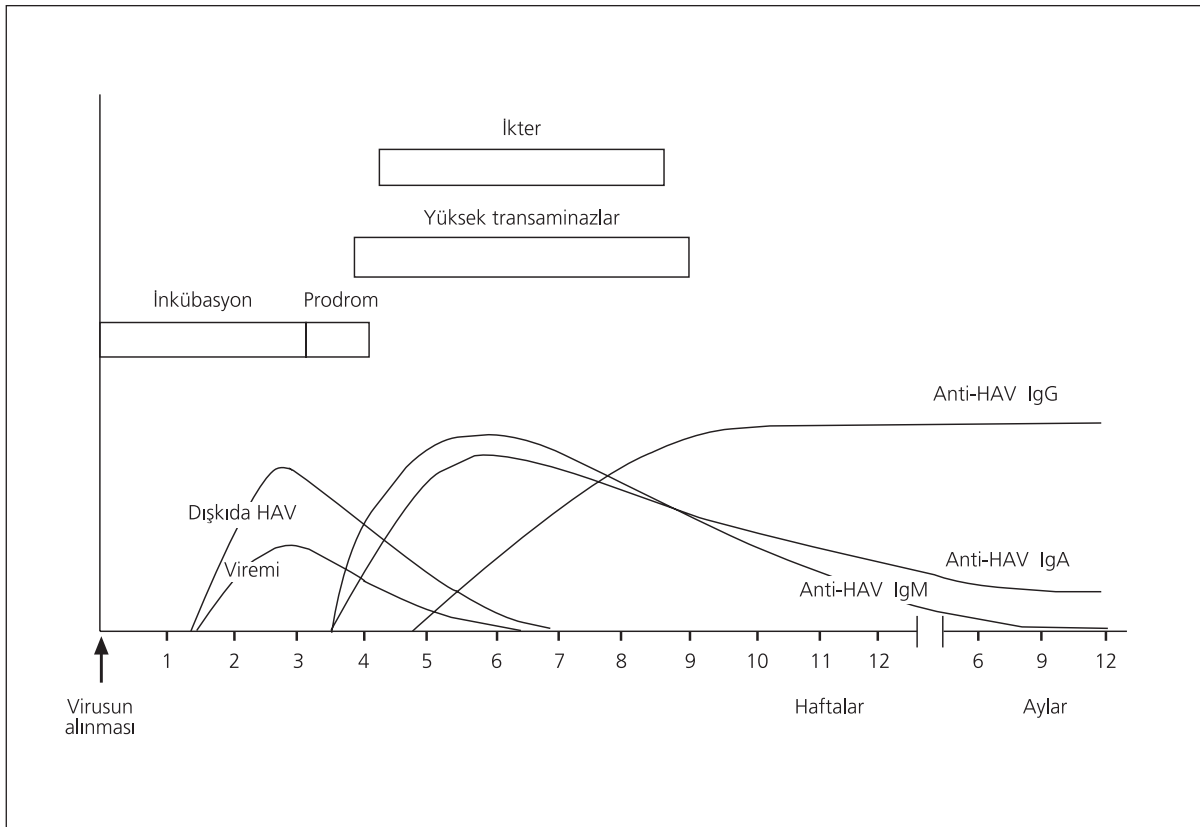
3. Klinik hepatit A: Laboratuvar değerleri müspetliği yanında, klinik belirtiler de mevcuttur. İkteri bulunanlar ikterik, ikteri bulunmayanlar ise anikterik hepatit A olarak değerlendirilir. Anikterik vakaların, ikterik vakalara oranı farklı epidemiyolojik çalışmalarda yaşa bağlı olmak üzere 12:1 ila 1:3.5 olarak bildirilmiştir. Hastaların büyük bölümünde (%50-80) hepatomegali saptanır. Karaciğer sert, kenarları düzenli bazen hassas olabilir. Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır.^{2,16,17}

Şekil 1'de HAV enfeksiyonunun seyri görülmektedir. Ateş varsa, genellikle sarılığın ilk bir kaç gününde normale döner. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra dışkı rengi normalleşir ve bu hastalığın rezolüsyonu için iyi bir işarettir. Kaşıntı, kolestazın sık görülen bir belirtisidir. Tipik bir akut viral hepatit yaşa göre değişmek üzere, belirti-

lerin ortaya çıkışından 1 ila 8 hafta kadar sonra klinik olarak iyileşir. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histolojik iyileşme ise 6-18 hafta sonra olur. Ortalama %7 civarında gözlenen atipik seyir 3 şekilde tanımlanmıştır: Kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit A. Ölüm oranı dikkati çekecek bir ölçüde yaşa bağlıdır. 1970-1974 yıllarında Grönland adalarında meydana gelen salgında 4961 hastadan 17'si (%0.3) kaybedilmiş, 45 yaş üzerinde ölüm oranı %2.1 olarak tespit edilmiştir. Ölen 17 vakanın 11'inin nedeni hepatik koma, 4'ünün serebral ve GIS kanaması, 2'sinin ise menenjit ve apandisit gibi komplikasyonlardan olduğu belirtilmiştir.^{2,24-27}

Tanı

Tanı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Anamnez ve fizik muayene bulguları, diğer akut viral hepatitlerden farklı değildir. Ancak salgın varsa tanı kolaylaşır.



Şekil 1

HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri²

Laboratuvar Bulguları

Akut viral hepatitlerin laboratuvar değerlendirilmesi; genel laboratuvar bulguları, karaciğer hasarı ve virüse ilişkin göstergelerle yapılır.

1. Genel Laboratuvar Bulguları^{11,24,28}

Genel olarak tipik akut viral hepatitli hastada normal ya da hafifçe düşmüş parçalı lökosit sayısı ve nispeten lenfositoz vardır. Beyaz küre miktarı 12.000/mm³'ün üstünde ise hastalığın daha ciddi bir formu olabilir. Nadiren agranülo-sitoz, trombositopeni, pansitopeni, ya da aplastik anemi görülebilir. Herhangi bir kanama komplikasyonu olmaksızın mi-nör pıhtılaşma bozuklukları ve fibrinojen düzeyinde azalma ortaya çıkabilir. Pıhtılaşma faktörlerinde ileri derecede azalma fulminan hepatitin göstergesi olabilir.

2. Karaciğer Hasarının Neden Olduğu Bulgular

Akut viral hepatitte serum bilirübinleri, aspartat amino-transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve γ -glutamil transferaz (γ -GT) değerleri yükselir. Bu parametreler arasında akut viral hepatitle en uyumlu olanları AST ve ALT'deki yükselmelerdir. Bu iki enzimin yüksek değerleri hepatosellüler hasarın kantitatif ve duyarlı birer göstergesidir. Transaminazlardaki artış genellikle prodromal dönemle başlar ve klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra doruk düzeylere erişir. Serum ALT genellikle 400-2000 IU/l düzeyindedir. Ancak ikterik enfeksiyonlarda 20.000 IU/l'te yi aşabilir. Alkalin fosfataz (ALP) genellikle orta derecede yüksektir. Yüksek seviyeleri genellikle hepatitle ilişkili kolestazı gösterir. Genel olarak ALP ve γ -GT düzeyleri normalin 2 katını aşmaz, ancak özellikle kolestazın varlığı ve derecesini saptamakta yardımcı olurlar.^{11,24,28}

Tedavi

Akut viral hepatitlerde özgül bir tedavi yoktur. Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç mevcut değildir. Hastaların büyük bölümü evinde istirahat ettirilip, belirli aralıklarla çağırılarak izlenir, hastaneye yatırılmaları gerekmez. Fulminan hepatit, koagülopati, ensefalopati, karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı

bulantı, bilirubin ya da transaminazı yüksek olanlar hastaneye yatırılırlar. Viral hepatitlerin akut döneminde duruma göre yatak istirahati önerilebilir.⁴ Hastalar aç kalmayacak şekilde beslenmelidirler. Özel bir diyeti yoktur. Protrombin zamanı (PTZ) AVH'li hastalarda kolestaz ve fulminan seyir esnasında olmak üzere iki nedenden dolayı yükselir. Üç gün üst üste 10 mg K vitamini kas içine verilir. Kolestaza bağlı ise PTZ kısalır. Fulminan hepatit olguları hastanede izlenmeli, tedavi hastanın durumuna göre planlanmalıdır.^{4,25,28}

Korunma

Genel Önlemler

HAV esas olarak fekal-oral yolla bulaşır, virüsün yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir. Hijyenik yaşam, el yıkama ve gıda elleyicilerinin kontrolü hepatit A'nın insandan insana aile içi, hastane içi ve toplum yayılımını önlemede önemlidir.²⁹

İmmünizasyon

Pasif ve aktif olmak üzere iki şekildedir.

Pasif İmmünizasyon

İmmün serum globulin (ISG), daha önceden hepatit A'ya karşı immünite geliştirmiş insanlardan elde edilir. ISG'nin plazma yarı ömrü 14-24 gündür. Virüsle temastan 2 hafta önce ve 2 hafta sonra erken inkübasyon döneminde uygulandığında hepatit A enfeksiyonunun klinik tablosunun ortaya çıkışını önler ya da hafif bir klinikle seyretmesini sağlar. ISG'nin uygulanmasından sonra spesifik anti-HAV nötralizan antikorlar; nötralizasyon assay, radioimmunofocus inhibition veya radioimmunassay gibi yöntemlerle saptanabilir.

Hepatit A bulaşımının engellenmesi için ISG uygulanması önerilenler:

1. Gelişmekte olan bölgelere 3 aydan daha kısa süre için seyahat edenler,
2. Hepatit A'lı kişilerle aynı evi paylaşan ve seksüel ilişki kuranlar,
3. Kreş ve yuvalarda; personel, bakıcı, çocuk altı değiştirenler,

4. Okullarda salgın sırasında, özellikle tuvalet temizleyenler dahil seronegatif kişiler,

5. Hastanelerde salgınlarda dışkı ve enfekte hastalarla temasta olan kişiler,

6. Hepatit A'lı hastanın hazırladığı yiyeceği yiyenler

ISG teması izleyen iki hafta içinde uygulanır.

Hindistan'da bir salgında ISG uygulamasının salgını azaltıcı ya da önleyici bir etkisinin olmadığı saptanmış, gelecekteki salgınlarda da uygulanmasının tavsiye edilmediği belirtilmiştir.

ISG'in olağan dozu 0.02-0.06 ml/kg intramüsküler tek dozdur, doza bağlı olmak üzere %90-100 oranlarında 2-6 ay koruyucudur.^{2,30-32}

Aktif İmmünizasyon

Enfeksiyöz virüs ya da bileşenlerinin insana verilerek aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır. Günümüze kadar inaktif, atenüe ve kombine olmak üzere 7 tip aşı geliştirilmiştir. Hepatit A aşısının aşağıdaki risk gruplarına yapılması önerilmektedir.

1. Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenler:

- 3 aydan daha uzun ve süre için, sık sık seyahat edenler,
- Askeri ve diplomatik personel,

2. Ciddi seyredebileceğinden dolayı kronik karaciğer hastalığı olanlar,

3. Sık sık faktör VIII alan hemofili hastaları (aşı SC yapılmalı, aşılamadan önce kontrol yapılabilir),

4. Uyuşturucu kullananlar,

5. Laboratuvarda direkt virusla teması olan personel,

6. Salgınlar sırasında zihinsel özürlü kişiler,

7. Çocuk bakım merkezlerinde çalışan personel,

8. Homoseksüeller,

9. Hijyen uyumu zayıf temizlik işçileri ve gıda elleyicileri.

Antiepileptik valproat alan ve hepatit A geçiren 5 çocukta akut karaciğer yetersizliği gelişmiş ve bir çocuk kaybedilmiştir. Bu nedenle valproat alan ve hepatit A ile

karşılaşma riski bulunan seronegatif kişiler aşılanmalıdır.^{2,31-33}

İnaktif Aşılar

İnaktif hepatit A aşısı antikor üretiminin dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağlar. Günümüze kadar lisans almış ve almak üzere bulunan 5 inaktif hepatit A aşısı mevcuttur. Formalinle inaktive aşılar, viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerir. İmmünojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır. Bunlardan ilk lisans alan aşı Smith Kline Beecham Biologicals firması tarafından çıkartılmıştır. Aşı: Havrix 720 ELISA ünite/doz, 1440 ELISA ünite/doz şeklinde 1 ml'lik preparatları mevcuttur. Aşı dozu olarak 1-15 yaş arası çocuklarda 720 ELISA ünitesi (EU), erişkinlerde ise 1440 EU önerilmektedir. İlk doz ve 2. doz arasında 6 ay süre olması önerilmektedir. Bir diğer inaktif aşı Pasteur Merieux firması tarafından çıkartılmıştır: Avaxim 160 ELISA ünite/doz şeklinde 0.5 ml'lik preparatları mevcuttur. Aşı 6 ay arayla iki doz şeklinde önerilmektedir.^{2,31,34,35}

Ülkemizde iki inaktif hepatit A aşısı bulunmaktadır. İlki; SmithKlineBeecham Biologicals'ın Havrix'idir. İkinci si; Pasteur Merieux'nün Avaxim'idir. Aşılar 6 ay aralıklı iki dozda yapılır. İnaktif hepatit A aşıları 2-8°C'de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğer aşılarla aynı şırıngada karıştırılarak verilmemelidir. Aşı etkisi azalacağından dolayı gluteal bölgeye verilmemeli, deltoid kasa yapılmalıdır. Hemofili hastaları dışında sübkütan uygulama önerilmemektedir.^{2,31,34,35}

Kombine Aşı

Son yıllarda SmithKlineBeecham Biologicals'ın hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşı Twinrix çıkmıştır. Yaşları 17-60 arasındaki sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada 0, 1, 6 aylarda yapılan aşının 36. aydaki serokonversiyonları HAV için %100 iken, HBV için %97 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 1-15 yaşlarda çocuklardaki denemelerde de güvenli ve immünojenitesi yüksek bulunmuştur.^{2,36,37}

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı-Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Sürveyans Ve Laboratuvar Rehberi-2004. http://www.saglik.gov.tr/extras/dokuman/bhastalik_tedavi.pdfadresinden 11.11.2007 tarihinde erişilmiştir.
2. **Akbulut A.** HAV Enfeksiyonu. Viral Hepatit Kitabı-2002'de. Ed. Balık İ, Tekeli E. Ankara, VHSD, 2002.
3. **Gosert R, Dollenmaier G, Weitz M.** Identification of active-site residues in protease 3C of hepatitis A virus by site-directed mutagenesis. *Journal of Virology* 1997; 71: 3062-8.
4. **Battagay MB, Gust ID, Feinstone SM.** Hepatitis A virus. Principles and Practice of Infectious Diseases'de. Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 4. baskı. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1636-56.
5. **Bidawid S, Farber JM, Sattar SA, Hayward S.** Heat inactivation of hepatitis A virus in dairy foods. *J Food Prot* 2000; 63: 522-8.
6. **Szmunn W, Dienstag JL, Purcell RH ve ark.** The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: A plot study *Am J Epidemiol* 1977; 106: 392-8.
7. **Badur S.** Ülkemizde viral hepatitlerin durumu (Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu). Viral Hepatit '94'de. İstanbul, Ed. Kılıçturgay K. Nobel Tıp Kitabevleri; 1994; 15-37.
8. **Sidal M, Oğuz F, Okan F, Elçioğlu N, Oraltay P.** Akut viral hepatitli olguların analizi. *Klinik Derg* 1990; 3: 87-8.
9. **Kılıç H, Şahin İ, Yıldırım MS, Koç AN, Arınç H.** HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. *Viral Hepatit Derg* 1996; 2: 70-2.
10. **Ergönül MÖ, Solak S, Tekeli E.** Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 7-10 Mayıs 1996 Antalya. Program ve Özet Kitabı; 171.
11. **Özgenç O, Bilgin E, Köse Ş, Sivrel A.** Akut viral hepatitlerin serolojik göstergelerle tanısı. *Enfeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1992; 6: 13-7.
12. **Turgut H, Turhanoglu M, Aydın K ve ark.** Akut viral hepatit olgularının etyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1992; 6: 243-5.
13. **Dündar İH, Yaman A, Çetiner S, Kılıç NB, Apan TZ.** Kan donörlerinde ve random seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlerinin sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 24: 236-9.
14. **Ceyhan M.** Hepatit A Aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 219-25.
15. **Stewart DR, Morris TS, Purcell RH, Emerson SU.** Detection of antibodies to the nonstructural 3C proteinase of hepatitis A. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 593-601.
16. **Babacan F, Över U.** A hepatiti. Ed. K Kılıçturgay K. Viral Hepatit '94'de. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 39-63.
17. **Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Glück R, Cryz SJ Jr.** Control of hepatitis A outbreak by active immunization of high-risk susceptible subjects. *The Journal of Infectious Diseases* 1994; 169: 228-9.
18. **Stapleton JT, Lemon SM.** Hepatitis A and E. *Infectious Diseases'de.* Ed. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR. 5. baskı. Philadelphia, JB Lippincott Company 1994; 790-800.
19. **Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut H.** The prevalence of hepatitis A in the Elazığ Region. *Türk J Med Sci* 1996; 26: 375-8.
20. **Michielsen PP, Van Damme P.** Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 21-9.
21. **McDuffie RS Jr, Bader T.** Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1031-2.
22. **Asher LV, Binn LN, Mensing TL, Marchwicki RH, Vassell RA, Young GD.** Pathogenesis of hepatitis A in orally inoculated owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). *J Med Virol* 1995; 47: 260-8.
23. **Sundkvist T, Hamilton GR, Hourihan BM, Hart JJ.** Outbreak of hepatitis A spread by contaminated drinking glasses in a public house. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 60-2.
24. **Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS.** Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 1998; 109-11.
25. **Felek S.** Karaciğer ve safra yolları enfeksiyonları. Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda. Ed. Felek S. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1997; 195-222.
26. **Ciocca M.** Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18: 71-4.
27. **Skinhoj P, Mikkelsen F, Hollinger FB.** Hepatitis A in Greenland: importance of specific antibody testing in epidemiologic surveillance. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 140-7.
28. **Hollinger FB, Ticehurst J.** Hepatitis A virus. *Fields Virology'de.* Ed. Fields BN, Knipe DM. 2. baskı. Newyork Raven Press 1990; 631-67.
29. **Bidawid S, Farber JM, Sattar SA.** Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Appl Environ Microbiol* 2000;66: 2759-63.
30. **Green MS, Cohen D, Lerman Y ve ark.** Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *The Journal Infectious Diseases* 1993; 168: 740-3.
31. **Salisbury DM, Begg NT.** Immunisation against infectious disease. Bicentenary edition (II. Edition) HMSO prited UK, 1996: 85-94.
32. **Aszkenasy OM.** A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 309-13.
33. **Fayad M, Choueiri R, Mikati M.** Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol* 2000; 15: 135-6.

34. Cederna JB, Klinzman D, Stableton JT. Hepatitis A virus-specific humoral and cellular immune responses following immunization with a formalin-inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999; 18:892-8.
35. **Hong YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS.** Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 359-62.
36. **Tholen S.** The first combined vaccine against hepatitis A and B: An overview. First World congress on vaccine and immunization. Istanbul, Turkey. April 26-30, 1998.
37. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 1: 1-37.

Geliş tarihi: 01.12.2006

Kabul tarihi: 11.08.2007

İletişim adresi:

Doç. Dr. İsmail Hamdi Kara
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
21280 Diyarbakır
e-mail: ihkara13@yahoo.com