

سرواپیدمیولوژی هپاتیت E در کودکان شهرستان کاشان در سال ۱۳۹۰

علیرضا شریف^۱، محمدرضا شریف^۲، عباس تقوی اردکانی^۳، مهلا مدنی^۴، داود خیرخواه^۵، حسن افضلی^۶

۱. دانشیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری- دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۲. دانشیار گروه بیماری های کودکان- دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۳. استادیار گروه بیماریهای کودکان - دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۴. کمیته تحقیقات دانشجویی- دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۵. استادیار گروه بیماریهای کودکان - دانشگاه علوم پزشکی کاشان
۶. دانشیار گروه بیماریهای عفونی و گرمسیری- دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی برای مکاتبه: کاشان، بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی کاشان، گروه کودکان، mrsharifmd@yahoo.com
دریافت مقاله: اسفند نود و یک پذیرش برای چاپ: اردیبهشت نود و دو

چکیده

سابقه و هدف: هپاتیت E یک بیماری ویروسی است که از طریق آب و مواد غذایی آلوده منتقل می شود و می تواند از یک عفونت ساده بدون علامت تا یک بیماری برق آسا و کشنده متغیر باشد. میزان مرگ و میر ناشی از آن حدود ۴-۱٪ است ولی در زنان باردار این میزان تا حدود ۲۰٪ افزایش می یابد. این مطالعه برای تعیین شیوع سرولوژیک هپاتیت E در کودکان کاشان انجام گرفت. روش کار: این مطالعه بصورت مقطعی وبا استفاده از روش نمونه گیری خوشه ای بر روی ۵۵۸ کودک ۱ تا ۱۵ ساله شهرستان کاشان انجام شد و Anti-HEV IgG این افراد به روش ELISA بررسی شد. یافته ها: شیوع هپاتیت E در جمعیت مورد مطالعه ۳/۷٪ (۲۱ نفر) بود. شیوع موارد مثبت با سن کودک و تعداد افراد خانواده ارتباط معنی دار داشت ولی با جنس کودک رابطه معنی داری نداشت. نتیجه گیری: یافته های این پژوهش حکایت از آندمیک بودن عفونت HEV در منطقه دارد لذا به کار گیری برنامه های مناسب بهداشتی، آموزش بهداشت عمومی به مردم در کنترل این عفونت موثر خواهد بود.

واژگان کلیدی: هپاتیت E، سرواپیدمیولوژی، کودکان

مقدمه

شدید ایجاد می کند که سبب کاهش توان کار و غیبت فرد از محیط کار می شود (۱۷).

عفونت با این ویروس معمولاً خود محدود شونده است و میزان مرگ و میر ناشی از آن نسبتاً پایین و حدود ۴-۱٪ است ولی در زنان باردار این میزان تا حدود ۲۰٪ افزایش می یابد (۱۸). این بیماری مانند هپاتیت A به صورت حاد بوده و مزمن نمی شود (۱۹). روش تشخیصی مناسب برای هپاتیت E اندازه گیری آنتی بادی به روش ELISA می باشد (۲۰، ۲۱).

باتوجه به شیوع ۹-۳٪ آلودگی به ویروس هپاتیت E در مناطق مختلف کشور (۲۲) و اهمیت این بیماری و شیوه انتقال آن که معمولاً از طریق آب آلوده است لازم است مطالعات و تحقیقات در کل کشور در مورد HEV انجام شده تا اطلاعات کاملتری از آلودگی در کل ایران به دست آید و نتیجه چنین تحقیقاتی می تواند در برنامه های آینده بهداشتی کشور کار آمد باشد و زمینه ای برای مطالعات بیشتر در خصوص روش های پیش گیری و نحوه برخورد با اپیدمی و درمان بیماری باشد. این مطالعه برای تعیین شیوع سرولوژیک HEV در کودکان و نوجوانان کاشان و یافتن رابطه موارد مثبت با سن و جنس و تراکم خانواده طراحی و اجرا گردید.

ویروس هپاتیت E یک RNA ویروس تک رشته ای فاقد پوشش از خانواده هپاتو ویریده می باشد (۱، ۲) و معمولاً یک هپاتیت ویروسی ایجاد می کند که می تواند از یک عفونت ساده بدون علامت تا یک بیماری برق آسا و کشنده متغیر باشد (۳، ۴). بیماری از طریق آب و مواد غذایی آلوده منتقل می شود (۵-۸) و آب آلوده مهم تر از غذای آلوده می باشد (۵، ۶). روش شایع انتقال مدفوعی - دهانی می باشد ولی می تواند از راه های دیگر مانند تزریق و انتقال خون، مقاربت، و مادر باردار به جنین نیز انتقال یابد (۹، ۱۰). انتقال از حیوانات نیز یک منبع اصلی عفونت در اروپا، آمریکا و ژاپن محسوب می شود و مصرف محصولات آنها یکی از عوامل اصلی انتقال به انسان مطرح شده است (۱۱-۱۳).

شیوع عفونت در کشورهای غیر آندمیک از ۱ تا ۲۰ درصد متغیر می باشد. در حالی که این میزان در نواحی آندمیک به ۵۰٪ نیز میرسد (۱۴). شیوع هپاتیت E در کشورهای در حال توسعه که سطح بهداشت نسبتاً پایین است از ۷/۲ تا ۳۵ درصد گزارش شده و در هند شیوع سرولوژیک آن تا ۴۰٪ هم می رسد. ولی در کشورهای توسعه یافته حدود ۳-۱ درصد می باشد (۱۵، ۱۶، ۳). این ویروس در سنین پایین بیماری های ملایمی را سبب می شود ولی در بالغین عفونت

روش کار

این مطالعه مقطعی به صورت مبتنی بر جامعه (Population-based) در جمعیت ۱ تا ۱۵ ساله منطقه کاشان انجام شد. کودکان از بین مراجعین به بیمارستان شهیدبهشتی کاشان و پنج مرکز بهداشتی درمانی منطقه انتخاب شدند. جهت ورود به مطالعه از والدین کودکان رضایت کتبی اخذ شد و پرسش نامه ای شامل سن، جنس و تعداد افراد خانواده برای هر فرد تکمیل گردید. از هر فرد ۳^{cc} نمونه خون گرفته و با حفظ شرایط سرد به آزمایشگاه فرستاده شد و سرم آنها پس از جداسدن دردمای ۲۰- درجه سانتی گراد تا زمان انجام تست نگهداری شد. پس از جمع آوری کلیه نمونه ها، سرم ها با روش ELLSA و با استفاده از کیت Dia-Pro Italy از نظر HEV (anti - HEV IgG) بررسی شد. تعیین میزان cut-off بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام گرفت.

یافته ها با استفاده از نرم افزار spss 17 آنالیز و شیوع آنتی بادی ضد HEV در هر گروه تعیین شد. برای مقایسه گروه ها در شاخص های کمی از روش t test و در شاخص های کیفی از آزمون chi-square استفاده شد. عوامل خطر اکتساب anti - HEV IgG نیز با روش logistic regression ارزیابی گردید. $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۵۵۸ کودک ۱ تا ۱۵ سال بررسی شدند که ۲۱۲ نفر در سن ۱-۵ سال ، ۱۹۲ نفر در سن ۶-۱۰ سال و ۱۵۴ نفر در سن ۱۱-۱۵ سال قرار داشتند. ۲۳۵ نفر (۴۲٪) افراد پسر و ۳۲۳ نفر (۵۸٪) دختر بودند. ۴۴۱ نفر در خانواده ای با تعداد کمتر و مساوی ۴ نفر و ۱۱۷ نفر در خانواده ای با تعداد بیشتر از ۴ نفر زندگی می کردند. ۲۱ نفر (۳/۷٪) دارای آنتی بادی مثبت علیه HEV بودند.

بر طبق جدول ۱ ، ۳ نفر (۱/۴٪) از گروه سنی ۱-۵ سال ، ۷ نفر (۲/۶٪) از گروه سنی ۶-۱۰ سال و ۱۱ نفر (۷/۱٪) از گروه سنی ۱۱-۱۵ سال دارای آنتی بادی علیه HEV بودند که بیانگر افزایش شیوع آنتی بادی ضد هپاتیت E با افزایش سن است. اختلاف معناداری در شیوع آنتی بادی در گروه های مختلف سنی دیده شد ($P < 0.02$). هشت (۳/۴٪) از پسران و ۱۳ نفر (۴٪) از دختران آنتی بادی علیه HEV داشتند. این اختلاف معنی دار نبود. از کودکانی که تعداد افراد خانواده شان کمتر یا مساوی ۴ نفر بود ۱۲ نفر (۲/۷٪) و از کودکانی که تعداد افراد خانواده شان بیشتر از ۴ بود ۹ نفر (۷/۶٪) دارای آنتی بادی علیه HEV بودند ($P < 0.01$).

جدول ۱. فراوانی موارد سرولوژیک مثبت HEV بر حسب سن

شاخص آماری	درصد	فراوانی آنتی بادی مثبت	تعداد	سن
$P < 0.02$	۱/۴	۳	۲۱۲	۱-۵ سال
	۲/۶	۷	۱۹۲	۶-۱۰ سال
	۷/۱	۱۱	۱۵۴	۱۱-۱۵ سال
	۲/۷	۲۱	۵۵۸	جمع

بحث

بر مبنای نتایج مطالعه حاضر، شیوع سرولوژیک عفونت HEV در جمعیت مورد مطالعه ۳/۷ درصد (۲۱ نفر از ۵۵۸ نفر) بوده است. ارتباط مستقیمی بین فراوانی عفونت با افزایش سن و تعداد افراد خانواده وجود داشت ولی بین فراوانی عفونت و جنس ارتباط معنی داری یافت نشد. در ایران تعدادی مطالعه سرواپیدمیولوژیکی HEV بر اساس فراوانی در جمعیت های مختلف انجام شده است ولی اکثر این مطالعات در اهداکنندگان خون (۲۶-۲۳)، سربازان (۲۷)، خانم های باردار (۲۸) یا سایر گروه هایی که در محدوده سنی بالغین قرار می گرفته اند یا در جمعیت های خاصی مانند بیماران HIV (۲۹)، بیماران مزمن کبدی (۳۰) یا همودیلیزی ها (۳۱، ۳۲) انجام شده است و مطالعات انجام شده در گروه سنی کودکان بسیار اندک می باشد. در مطالعات فوق در بالغین شیوع سرواپیدمیولوژیکی HEV در تهران (۷/۱۳-۷/۱۸٪) (۲۳، ۲۶) در تبریز (۷/۱۸٪) (۲۴) در خرم آباد (۷/۱۸٪) (۲۲) در کرمانشاه (۷/۷٪) (۳۳) در قم (۱۵/۵٪) (۳۴) بوده که اکثراً با افزایش سن ارتباط مستقیم داشته ولی تفاوتی در دو جنس نداشته است.

در برخی مطالعات نتایج متفاوت بوده است. مثلاً در مطالعه ای در خوزستان بر روی ۴۰۰ نفر اهداکننده خون ۴۶ نفر (۱۱/۵٪) از نظر HEV مثبت شدند که شیوع در زنان ۵/۷٪ و در مردان ۱۴/۶٪ بوده که تفاوت معنی داری از نظر آماری داشته و در جمعیت بالای ۳۵ سال ۱۲/۷٪ و در زیر ۳۵ سال ۱۰/۹٪ بوده که تفاوت معنی داری در دو گروه سنی نداشته است (۲۵). هم چنین در مطالعه دیگری در استان اصفهان در سال ۱۳۸۴ در خمینی شهر ۱۳/۳٪ و در مبارکه ۱۰٪ موارد مثبت شدند که هیچ تفاوت آماری از نظر سن و جنس وجود نداشت (۳۵). در مطالعاتی که گروه سنی اطفال را در بر گرفته باشد در مطالعه انجام شده توسط شمسی زاده و هم کاران در سال ۱۳۸۶ در خوزستان که در کودکان ۶ تا ۱۵ سال انجام شد ۵/۸٪ موارد مثبت بود که بین دختر و پسر و هم چنین با افزایش سن تفاوت معنی داری وجود نداشت (۳۶). در مطالعه دیگری که توسط صفار و هم کاران در ساری در جمعیت ۲۵-۲ ساله انجام شد. شیوع سرولوژیک HEV ۲/۳٪ بود (۲۵ نفر از ۱۰۸۰ نفر) که در سن زیر ۱۰ سال ۱/۱۷٪ و در سن ۲۰-۲۵ سال ۷/۲۷٪ بود که ارتباط مستقیمی بین فراوانی عفونت با افزایش سن و هم چنین تعداد افراد خانواده وجود داشت ولی تفاوت معنی داری بین دو جنس وجود نداشت (۳۷). شیوع HEV در آنجا نسبت به مطالعه ما کمتر بود ولی سایر نتایج مطالعه در خصوص ارتباط با سن، جنس و تعداد افراد خانواده با مطالعه ما هم خوانی داشت.

در مطالعه ای که بر روی ۳۵۴۹ افراد ۱ تا ۲۹ ساله در مکزیک انجام شد ۳۷۴ نفر (۱۰/۵٪) مثبت بودند که شیوع در کودکان کم تر از ۵ سال ۱/۱٪ و در بالغین ۲۶ تا ۲۹ ساله ۱۴/۲٪ بود که افزایش شیوع با سن ارتباط معنی داری داشت ولی از نظر جنسی تفاوت معنی داری دیده نشد (۳۸). در مطالعه دیگری در انگلستان بر روی ۲۷۳۱ نفر افراد ۱ تا ۸۰ ساله ۳۵۵ نفر (۱۳٪) مثبت بودند که در بالغین بالای ۵۰ سال شیوع به ۲/۲۵٪ می رسید که افزایش شیوع HEV با افزایش سن معنی دار بود (۳۹).

چنین مطالعات دیگر بر روی جمعیت های سنین مختلف در هندوستان (۴۸،۴۹) ، ترکیه (۵۰) حاکی از آن است که موارد شیوع عفونت HEV با افزایش سن افراد افزایش داشته است. هرچند مقطعی بودن این مطالعه مانع محاسبه تعیین موارد بروز بیماری در سنین مختلف جمعیت می شود ولی به هر حال شیوع کمتر عفونت در سنین پایین تر که در مطالعه حاضر دیده شد مشابه نتایج بسیاری از مطالعات دیگر می باشد.

نتیجه گیری

یافته های این پژوهش و مرور سایر مطالعات درون کشوری حکایت از آندمیک بودن عفونت HEV در ایران دارد لذا بکارگیری برنامه های مناسب بهداشتی ، آموزش بهداشت عمومی به مردم در کنترل عفونت HEV موثر خواهد بود. انجام مطالعات بیشتر خصوصاً تعیین نقش HEV در موارد هیپاتیت بالینی و موارد بدون علامت پیشنهاد می شود.

در مطالعه ای بر روی ۷۱۷ فرد ۲۰-۰ ساله در Anti HEV ، Mongolia IgG مثبت تنها در ۵ مورد (۰/۷٪) گزارش گردید (۴۰) و در مطالعه دیگری بر روی ۵۲۰ کودک ۲-۷ ساله در همان کشور آنتی بادی تنها در ۳ کودک (۰/۶٪) مثبت شد (۴۱). البته بر روی بالغین مطالعات زیادی در کشورهای صنعتی انجام شده که شیوع HEV در ایتالیا ۲/۶٪ ، اسپانیا ۲/۵٪ ، آلمان ۲٪ و هلند ۰/۴٪ گزارش شده است (۲۲) و در مطالعات دیگری با بررسی نمونه های جمع آوری شده از اهداکنندگان خون در کشورهای صنعتی شامل آمریکا، انگلیس، فرانسه، آلمان، اسپانیا، ایتالیا و ژاپن نشان داده شد که ۱/۱-۲/۲٪ از نمونه ها IgG ضد HEV داشتند (۲۲، ۴۲، ۴۳) در سایر کشورها شیوع HEV در مصر (دلتای نیل) ۱۷/۲٪ (۲۲)، کره ۱۱/۲٪ (۱) ، ترکیه ۳/۸٪ (۴۴) ، پاکستان ۱۷/۵٪ (۲۲، ۴۵) گزارش شده البته در کشور ترکیه شیوع HEV از ۲/۱٪ تا ۱۲/۸٪ در نقاط مختلف کشور متفاوت بوده است (۴۶). در کردهای مهاجر عراق و ترکیه شیوع ۱/۴/۸٪ بوده است (۴۷). اکثر این مطالعات وهم

REFERENCES

- 1- Ahn J, Kang S.G, Lee D.Y, et al. Identification of HEV isolates and determination of the seroprevalence of HEV in Korea, J Clin Microbiol 2005; 43 (7): 3042-3048.
- 2- purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease J hepatol, 2008; 48: 494-503.
- 3- Anderson D.A. hepatitis E virus: in: Gerald L, Mandell JE, Bennet RD, editors. Mandell, Douglas , Bennet's principles and practice of infectious disease. Volume 2, 7th ed. Philadelphia : Natasha andjelkovic ; 2010, P 2411-2420.
- 4- Keane F, Gompels M, Bendall R, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. HIV Med. 2012; 13(1): 83-8.
- 5- Khuroo MS, Kamili S, Yattoo G.N. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area, J Gastroenterol Hepatol 2004; 19 (7): 778.
- 6- Hong Y, Rvan B , Yang L.H. Hepatitis E virus chimeric DNA vaccine elicits immunologic response in mice, World J Gastroenterol 2005; 11 (42): 6713.
- 7- Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al . Hepatitis E: An emerging infection in developed countries . Lancet Infect Dis 2008; 8: 698-709.
- 8- Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology . 2012; 55(4): 988-97.
- 9- Dienstag J.L. Acute viral hepatitis (HEV Epidemiology): in: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine Volume 2, 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008, p. 1932-1948.
- 10- Hilani N, Das BC, Husain SA. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 676-82.
- 11- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. Gastroenterology . 2012; 142(6): 1388-1397. el.

- 12- Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, et al. Hepatitis E Virus Antibody Prevalence among Persons Who Work with Swine. *JID* 2001; 184: 1594-97.
- 13- Adlhoch C, Wolf A, Meisel H, et al . High HEV presence in four different wild boar populations in East and West Germany. *Veterinary Microbiology* 2009;139 (3): 270–278.
- 14-Taniguchi M, Kim SR, Mishiro S , et al .Epidemiology of Hepatitis E in Northeastern China ,South Korea and Japan *J Infect J Infect* .2009;58(3):232-7.
- 15-Harald C, Worm A , Wim HM, et al . hepatitis E :an overview. *Microb infect* 2002;4:657-60.
- 16-Ding X , Li TC, Hayashi S . Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo , Japan . *Hepatol Res* 2003;27:169-73.
- 17- Hau CH, Hien TT, Tien NT , et al . Prevalence of enteric hepatitis A and E viruses in the Mekong River delta region of Vietnam . *Am J Trop Med Hyg* .2000 Jan;62(1):1.
- 18-Khuroo M, Aetiology KS. Clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy .*J Viral Hepat* 2003;10:61-9.
- 19- Haral C, Worm A, Wim HM, et al. Hepatitis E: an overview, microbes and infectious 2002; 4: 657-666.
- 20- Myint KS, Endy TP, Gibbons RV, et al . Evaluation of diagnostic assays for hepatitis E virus in outbreak settings. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1581-1583.
- 21-Schofield DJ, Purcell RH, Nguyen HT,et al. Monoclonal antibodies that neutralize HEV recognize an antigenic site at the carboxyterminus of an ORF2 protein vaccine. *Vaccine* 2003;22: 257-267.
- 22-Nazer MR, Darvishi M, Dadashi AR. Serologic Prevalence of hepatitis E in Iran and Risk of Bioterrorism . *JAums* 2011;9(3):209-217.
- 23- Aminiafshar S, Alimagham M, Gachkar L, et al. Anti Hepatitis E Virus Seropositivity in a Group of Blood Donors. *Iranian J Publ Health*. 2004;33 (4): 53-6. [IranianJPublHealth]
- 24- Taremi M, Gachkar L, MahmoudArabi S, et al .Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among male blood donors in Tabriz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2007;13:98-102.
- 25- Assarehzadegan MA, Shakerinejad Gh, Amini A , et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, Southwest Iran. *International Journal of infectious Diseases* 2008;12:387-390.
- 26- Keyvani H, Shamsi Sh M, Najafifard S,et al . Seroprevalence of anti-HEV and HEV RNA among volunteer blood donors. *Bangladesh Liver Journal* 2008; 5: 34-37.
- 27- Ghorbani G A, Alavian S-M, Esfahani AA, et al. Seroepidemiology of Hepatitis E Virus in Iranian Soldiers. *Hepatitis Monthly* 2007 ; 7 (3): 123-126.
- 28- Tabarraei A, Moradi A, Ghaemi E, et al . Seroepidemiologic Assessment of Hepatitis E Virus in Pregnant Women , Gorgan .3th International Tehran Hepatitis Congress. 6-8 Oct 2010.Sh. Beheshti Medical University , Tehran ,Iran.
- 29- Eslamifar A , Aghakhani A, Mohraz M, et al . Seroepidemiology of Hepatitis E in HIV Infected patients .*Iranian Journal of Infections Diseases* , 2013;17(59):33-36.

- 30- Somi M H , Farhang S, Majidi G, et al. Seroprevalence of Hepatitis E in Patients with Chronic Liver Disease from East Azerbaijan, Iran. *Hepatitis Monthly* 2007 ; 7 (3): 127-130.
- 31- Pourahmad M ,Sotoodeh A R ,Nasiri H. Hepatitis E Infection in Hemodialysis Patients: A Seroepidemiological Survey in Jahrom. Southern Iran. *Hepatitis Monthly* 2009; 7 (3): 232-235.
- 32-Taremi M, Khoshbaten M , Gachkar L, et al . Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients : a seroepidemiological survey in Iran.*BMC Infect Dis.*2005;5(1):36.
- 33- Saiad B, Vaziry S, Zarpeima A. Seroepidemiologic study of HEV in Kermanshah.16th Iranian congresses of infectious diseases. IR Iran, Tehran; 15-19 December 2008.Tehran: Firooz tejaratoral Publishing ;2008.P.10.[Persian]
- 34-Noroozi M, Moradi F, Hasanzadeh A. et al. Seroprevalence of Hepatitis A and Hepatitis E in Qom Province , 2011.*Indian Journal of Infectious Diseases* 2012;17(58):19-23.
- 35- Atae B, Nokhodian Z, Javadi AA, et al. Hepatitis E virus in Isfahan Province. *International Journal of Infectious Diseases* 2009 ;13 (1): 67-71.
- 36- Shamsizadeh A, Nikfar R, Makvandi M, et al. Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infection in Children in the Southwest of Iran. *Hepatitis Monthly* 2009; 9 (4): 261-264.
- 37-Saffar MJ, Farhadi R, Ajami A, et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in 2–25-year-olds in Sari district. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2009; 15 (1): 136-142.
- 38- Alvarez-Munoz MT, Torres J, Damasio L, et al . Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in Mexican subjects 1 to 29 years of age. *Arch Med Res* 1999; 30 (3): 251-4.
- 39- Ijaz S, J. Vyse A, Morgan D, et al . Indigenous hepatitis E virus infection in England: More common than it seems. *J Infect Dis* 2005; 192: 1166–1172.
- 40- Tsatsralt - Od B, Takahashi M, Endo k et al . Comparison of hepatitis A and E virus infections among healthy children in Mongolia : evidence for infection with a subgenotype IA HAV in children .*J Med Virol.*2007;79(1):18-25.
- 41-Davaalkham D, Enkhoyun , T, Takahashi M, et al. Hepatitis A and E virus Infections among children in Mongolia. *Am J Trop Med Hyg* .2009;81(2):248-51.
- 42- Mateos ML, Camarero C, Lasa E, et al . Hepatitis E virus: Prevalence in blood donors and risk groups. *Vox Sang* 2000; 78 (3): 198-9.
- 43-Abe T , Aikwan Y , Arai M, et al .Demographic and Virological characteristic of hepatitis E infections in Japan. *Acta Hepatologica Japonica* 2006;47(8):384-391.
- 44- Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, et al . Hpatitis A and hepatitis E seroprevalnce in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36 (1): 79-83.
- 45- Hamid SS, Atiq M, Shehzad F,et al., Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease, *Hepatology* 2002; 36: 474- 478.
- 46-Kanra G , Tezcan S , Badur S ,Turkish National Study Team Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey . *Turk J Pediatr* 2002;44:204-10.

- 47- Chironna M, Germinario C, Lopaco PL. Prevalence rates of viral hepatitis infectious in refuges kurds from Iraq and Turkey. *Infectious* 2003; 31 (2): 70-74.
- 48-Mathur P, Arora NK, Panda SK, et al .Seroepidemiology of hepatitis E virus in Urban and Rural children of North India . *Indian Pediatrics* 2001;38:461-474.
- 49-Mohnavalli B, Dhevahi E, Menon T , et al . Prevalence of antibodies to hepatitis A and hepatitis E Virus urban school children in Chennai. *Indian Pediatrics* 2003;40:328-331.
- 50- Sidal M , Unuvar E ,Oguz F, et al. Age specific seroepidemiology of hepatitis A,B, and E infections among children in Istanbul , Turkey .*Eur J Epidemiol* 2001;17(2):141-144