

## ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบ เอ ในเด็กนักเรียน ชั้นประถมจากครอบครัวเศรษฐกิจต่ำถึงปานกลาง

ยง ภู่วรรณ\*                      วิโรจน์ พงษ์พันธ์เลิศ\*  
อภิรดี เทียมบุญเลิศ\*          ลินดา วิมลเก็จ\*  
กัจจกร คติยกุล\*\*                เสาวนีย์ จำเดิมเผด็จศึก\*

Poovorawan Y, Pongpanlert W, Theamboonlert A, Vimolkeij L, Tatiyakavee K, Chumdermpadejsuk S. Antibody to hepatitis A in primary school children in family of low to middle socioeconomic status. Chula Med J 1989 May; 33(5) : 369-374

*Hepatitis A is a disease commonly found in Thai children. However there are very few reports on the age specific prevalence of different groups of children in Thailand. We report the age specific prevalence of antibody to hepatitis A virus (antiHAV) in primary school children in Bangkok. AntiHAV (total antibody) was performed by ELISA test. One hundred and eighty children, age 6-12 years, from low to middle socioeconomic classes were studied. The antibodies were detected in 6.7, 25.0, 26.7, 30.3, 25.8, 46.7 and 61.5 percent of children who were in the age groups 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 years respectively, indicating that HAV was acquired with advancing age. Families of the children with positive antiHAV had income lower than the families of children without antiHAV, but without statistical significance ( $p = 0.49$ ). The numbers of family members in both groups (with and without antiHAV) were  $6.5 \pm 3.5$  and  $6.4 \pm 2.6$ .*

*In this population health education and hygiene should be considered targets for preventing the infection.*

Reprint request : Poovorawan Y, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 3, 1989.

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคไวรัสตับอักเสบบี เอ พบได้บ่อยในเด็ก สามารถแพร่กระจายและติดต่อกันได้ง่าย โดยเฉพาะในครอบครัว โรงเรียน<sup>(1)</sup> หรือสถานเลี้ยงเด็กที่อาศัยอยู่รวมกัน<sup>(2,3)</sup> ตับอักเสบบี เอ เป็นโรคที่พบได้ทั่วโลก และจะมีความชุกชุมโรคสูงในประเทศกำลังพัฒนาเช่นในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2524 Burke DS และคณะ<sup>(4)</sup> รายงานการศึกษาถึงภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี เอ ในประชากร 3 กลุ่ม คือประชากรผู้มีรายได้น้อยที่ห้วยขวาง ในปี 2514-2516 ประชากรในชนบทที่นครราชสีมา ในปี พ.ศ. 2519 และเด็กนักเรียนพิบูลประชาสรรค์ ในปี พ.ศ. 2520 พบว่าอัตราการตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ จะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นตามอายุ เมื่อแบ่งตามกลุ่มจะเห็นว่า เด็กจะมีภูมิคุ้มกันต่อโรคไวรัส เอ ร้อยละ 50 ในกลุ่มแรกเมื่ออายุ 4-5 ปี และกลุ่มที่ 2 เมื่ออายุ 8-9 ปี และกลุ่มเด็กนักเรียนพิบูลประชาสรรค์ เมื่ออายุประมาณ 10-11 ปี ในปี 2530 ยง ภู่วรวรรณ และคณะ<sup>(5)</sup> ตรวจภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ ในเด็กนักเรียนมัธยม กทม. พบว่ามีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ ในเด็กนักเรียนมัธยมประมาณ ร้อยละ 30 และภูมิคุ้มกันจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ เด็กนักเรียนจะมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ ร้อยละ 50 เมื่ออายุ 18-19 ปี แสดงให้เห็นความแตกต่างในการตรวจพบภูมิคุ้มกันในช่วงต่าง ๆ และกลุ่มประชากรต่าง ๆ กัน ทำให้ผู้วิจัยและคณะมีความสนใจ ในการศึกษาถึงภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี เอ ในประชากรกลุ่มต่าง ๆ ต่อไป เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานรองรับในการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เอ ที่จะมีการนำมาใช้ต่อไปในอนาคตใกล้นี้

## วัสดุและวิธีการ

### เด็กนักเรียน

ได้ทำการตรวจเลือดเด็กนักเรียนประถมของกรุงเทพมหานครแห่งหนึ่ง ในบริเวณลุมพินี เขตพระโขนง กทม.

จำนวน 180 คน โดยนำเลือดจากโครงการตรวจของศูนย์สตรีปโตคอคคัสแห่งชาติมาทำการศึกษา ตั้งแต่ชั้นเตรียมประถม ถึงประถมปีที่ 6 ที่ได้รับการตรวจเลือด จะแยกน้ำเหลืองออกภายใน 4 ชั่วโมง และเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำ -20 จนกระทั่งถึงวันตรวจ

นักเรียนทุกคน จะได้รับแบบสอบถามไปให้ผู้ปกครอง กรอกตามแบบที่วางไว้เกี่ยวกับ เศรษฐกิจ สังคม และการปฏิบัติเกี่ยวกับสุขภาพอนามัย

## การหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ

ภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ ที่ตรวจเป็นภูมิคุ้มกันรวม total antibody ซึ่งส่วนใหญ่เป็น IgG antiHAV โดยใช้วิธี Enzyme immuno assay ที่เป็นชุดสำเร็จ (Organon Teknika B.V., Boxtel, Holland) ใช้ซีรัมในการตรวจจำนวน 20 ไมโครลิตร

## ผลการศึกษา

นักเรียนทั้งหมด จำนวน 180 คน เป็นเพศชาย 97 คน หญิง 83 คน มีการกระจายตั้งแต่ระดับชั้นเตรียมประถมจนถึงชั้นประถมปีที่ 6 เศรษฐกิจสังคมเกี่ยวกับการศึกษาของบิดามารดา อาชีพรายได้ครอบครัว และอื่น ๆ ได้จากแบบสอบถามที่ส่งไปให้ผู้ปกครองกรอกแล้วนำกลับมารวบรวมจะเห็นว่า บิดาและมารดามีการศึกษาส่วนมากเป็นระดับประถมศึกษาปีที่ 4 หรือต่ำกว่า การแจกแจงระดับการศึกษา แสดงในตารางที่ 1

ระดับการศึกษาของบิดามารดาที่ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ กลุ่มที่ตรวจไม่พบ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

อาชีพของผู้ปกครอง เด็กนักเรียน โดยแบ่งเป็นอาชีพของบิดาและมารดา ส่วนมากมีอาชีพเป็นกรรมกรหรือรับจ้างแสดงรายละเอียดดังในตารางที่ 2

Table 1. Educational levels of the parents of the school children.

	father	percent	mother	percent
uneducated	13	9.3	22	15.3
primary school prathom 4	72	51.4	80	57.1
primary school prathom 7	19	13.6	18	12.5
secondary school M6. or MS3	16	11.4	12	8.3
secondary school M8. or MS5	10	7.1	6	4.2
occupational school or university	10	7.1	6	4.2
total	140	100	144	100

Table 2. The occupation of the parents of the school children.

	father	percent	mother	percent
unemploy	10	6.1	22	18.3
laborer or unskilled worker	105	64.0	59	49.2
small business	35	21.3	36	30.0
agriculturur	-	0	2	1.7
clerk	1	0.6	1	0.8
government employees	11	6.7	-	-
miscellaneous	1	0.6	-	-
total	164	100	120	100

รายได้ครอบครัว ส่วนใหญ่มีรายได้น้อย โดยมีรายได้ต่ำกว่า 2,000 บาท ต่อเดือน เป็นจำนวนมาก การแจกแจงรายได้ครอบครัวต่อเดือน ในกลุ่มที่ตรวจพบภูมิต้านทาน และกลุ่มที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทานแสดงในตารางที่ 3

Table 3. Income per month of the family of children with and without antibody to HAV.

income Baht/month	children with antiHAV		children without antiHAV		total	
	cases	percent	cases	percent	case	percent
0 - 2000	26	56.5	46	46	72	49.3
2001 - 5000	17	37.0	45	45	62	42.5
> 5001	3	6.5	9	9	12	8.2
Total	46	100	100	100	146	100

รายได้ครอบครัวต่อเดือนในกลุ่มที่ตรวจพบภูมิต้านทานต่ำกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทาน แต่ไม่พบว่ามีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.49$ ) โดยมีค่าเฉลี่ยรายได้ในกลุ่ม ตรวจพบภูมิต้านทานเป็น  $2,767 \pm 1,409$  บาทต่อหน่วย และกลุ่มตรวจไม่พบเป็น  $3,679 \pm 3,298$  บาทต่อเดือน ความหนาแน่นของครอบครัว โดยดูจำนวนบุคคลที่อาศัยอยู่ในบ้านเดียวกับเด็กนักเรียน ในกลุ่มที่ตรวจพบภูมิต้านทานต่อไวรัส เอ เป็น  $6.5 \pm 3.5$  คนต่อครอบครัว ในกลุ่มที่ตรวจไม่พบภูมิต้านทานเป็น  $6.4 \pm 2.6$  คนต่อครอบครัว เมื่อนำมาเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดแสดงในตารางที่

Table 4. The number of people in the family of children with and without antibody to HAV.

No. of people in the family	Children with antiHAV		Children without antiHAV	
	cases	percent	cases	percent
< 5	26	51.0	51	46.8
6 - 10	20	39.2	49	44.9
11 - 15	4	7.8	9	8.3
> 15	1	2.0	0	0
total	51	100	109	100

ตรวจพบภูมิต้านทานในนักเรียนทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 31.1 ภูมิต้านทานที่ตรวจพบ จะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ตามตารางที่ 5 ภูมิต้านทานจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ

ประมาณร้อยละ 50 ของนักเรียนที่มีภูมิต้านทานต่อไวรัส เอ อยู่ในช่วงอายุ 11-12 ปี

Table 5. Antibody to HAV in primary school children

Age groups	cases	children with antiHAV	percent
5 yr.7 mo. - 6 yr.6 mo.	15	1	6.7
6 yr.7 mo. - 7 yr.6 mo.	28	7	25
7 yr.7 mo. - 8 yr.6 mo.	30	8	26.7
8 yr.7 mo. - 9 yr.6 mo.	33	10	30.3
9 yr.7 mo. - 10 yr.6 mo.	31	8	25.8
10 yr.7 mo. - 11 yr.6 mo.	30	14	46.7
11 yr.7 mo. - 12 yr.6 mo.	13	8	61.5

## วิจารณ์

ในประเทศไทย ดับอักเสบบางจากไวรัส เอ พบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก จากการศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบนแบบเฉียบพลันในเด็ก โดย Burke PS ในปี 1980<sup>(6)</sup> เป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลปรมาณบุรี โรงพยาบาลเด็ก และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวน 223 ราย พบว่าในเด็กที่ต่ำกว่า 15 ปี เป็นไวรัสตับอักเสบบ เอ ร้อยละ 69 และเกิดจากไวรัส เอ และบี ร้อยละ 7 ในผู้ใหญ่เกิดจากไวรัส เอ ร้อยละ 18 การศึกษาดังกล่าวบอกว่าเป็นไวรัสตับอักเสบบ บี แบบเฉียบพลัน โดยดูจากการตรวจพบ HBsAg เพียงอย่างเดียว ทำให้ผิดพลาดได้ง่าย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ได้ทำการศึกษาถึงสาเหตุของไวรัสตับอักเสบบ โดยการตรวจหา anti-HAV IgM, antiHBc IgM และ HBsAg จำนวน 126 คนที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี พบไวรัสตับอักเสบบ เอ ร้อยละ 68 และถ้าเป็นเด็กที่มีอายุระหว่าง 2-15 ปี จะพบร้อยละ 80.6 ทั้งนี้เพราะไวรัสตับอักเสบบ เอ ที่เกิดอาการของโรคมักจะมีอายุมากกว่า 2 ปี<sup>(7)</sup>

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ เอ ไม่จำเป็นต้องแสดงอาการของโรค เช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่น ๆ อาการของโรคจะรุนแรงและเห็นได้ชัดตามอายุที่สูงขึ้น อัตราส่วนของการเกิดอาการกับไม่มีอาการทางโรคตับอักเสบบ เอ จะประมาณ 1 : 4 ในเด็กเล็กที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี และจะมากขึ้นเป็น 4 : 1 ในเด็กที่มีอายุมากกว่า 5 ปี<sup>(3)</sup> Benenson และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่าการระบาดเกิดขึ้นในผู้ใหญ่

จำนวนผู้ติดเชื้อแล้วไม่มีอาการของโรคพบเพียง ร้อยละ 11 (ติดเชื้อ 9 ราย มีเพียงรายเดียวไม่มีอาการของโรค) เป็นต้น

อุบัติการณ์การภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบ เอ หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบ เอ มาแล้ว ในรายงานนี้มีอุบัติการณ์ต่ำกว่าเมื่อ 10 ปีที่ผ่านมา<sup>(4)</sup> แต่เมื่อเทียบกับรายงานการศึกษา ภูมิต้านทานในเด็กในครอบครัวผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบ จะพบว่าสูงกว่า<sup>(9)</sup> และอัตราการติดเชื้อแล้วพบได้ใกล้เคียงกับเด็กนักเรียนมัธยมใน กทม.<sup>(5)</sup> ที่ได้เคยศึกษาไว้ ทั้งที่เด็กในกลุ่มที่ศึกษามีอายุน้อยกว่าเป็นเพราะเด็กนักเรียนที่นำมาศึกษาในรายงานนี้ ส่วนมากมาจากครอบครัวที่ยากจน ดังจะเห็นได้จากอาชีพของมารดา และรายได้ครอบครัวอยู่ในเกณฑ์ต่ำ และจำนวนมากมาจากแหล่งชุมชนในบริเวณใกล้เคียงทำให้อุบัติการณ์ การติดเชื้อไวรัส เอ ในรายงานนี้สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาในระยะเวลาใกล้เคียงกัน

การสัมผัสโรค ในครอบครัวผู้ป่วยมีโอกาสติดโรคได้สูงถึงร้อยละ 70-83<sup>(10)</sup> จากการศึกษาครอบครัวผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบ เอ ที่มารับการรักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่าเด็กส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้ยังไม่ภูมิต้านทานโรค<sup>(9)</sup> จากการศึกษาเด็กนักเรียนมัธยมในกรุงเทพมหานคร เด็กที่มีภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบ เอ จะมีประวัติเคยเป็นตัวเหลือง ตาเหลืองมากกว่าเด็กที่ไม่มีภูมิต้านทาน ส่วนการที่มีบุคคลในครอบครัวเคยตัวเหลือง ตาเหลืองมีมากกว่า แต่ความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(5)</sup>

Papaevangelon และคณะ<sup>(11)</sup> ได้ศึกษาในด้านระบาดวิทยาพบว่าภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบ เอ พบในครอบครัวใหญ่ที่มีพี่น้องจำนวนมาก มีความหนาแน่นในที่อยู่อาศัยมากกว่ากลุ่มที่มีความหนาแน่นน้อย ในรายงานนี้เด็กส่วนใหญ่มาจากครอบครัวใหญ่มีจำนวนบุคคลที่อาศัยในครอบครัวเป็นจำนวนมาก โดยเฉลี่ย 6-7 คน จำนวนบุคคลในครอบครัวผู้ที่ตรวจพบภูมิคุ้มกัน ไม่แตกต่างจากครอบครัวที่ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันอย่างมี ( $6.5 \pm 3.5$  VS  $6.4 \pm 2.6$  คน)

เด็กนักเรียนส่วนใหญ่ในรายงานนี้ มากกว่าร้อยละ 70 ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส เอ การส่งเสริมสุขภาพอนามัย ความสะอาดและรับประทานอาหารที่สะอาด จะลดการติดโรคและเกิดอาการของโรคได้ วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบ เอ กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา<sup>(12-14)</sup> โดยวัคซีนแบ่งเป็น inactivated vaccine และ live attenuate vaccine วัคซีนชนิด inactivated vaccine ได้ทดลองในมนุษย์และกำลังขยายการศึกษาให้กว้างขึ้น ภูมิคุ้มกันที่ได้จากการให้วัคซีน 3 ครั้ง ห่างครั้งละ 1 เดือน ระดับภูมิคุ้มกันสูงเท่าเทียมกับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในธรรมชาติ<sup>(15)</sup> การนำวัคซีนมาใช้ในประเทศไทยจะมีปัญหาว่าควรให้กับใคร และกลุ่มอายุใด จากข้อมูลที่ได้ทำการศึกษาามาจนถึงปัจจุบัน โรคไวรัสตับอักเสบ เอ มักพบได้ในเด็กหลังอายุ 2 ปี ขึ้นไป และในอายุขวบปีแรกจะมีภูมิคุ้มกันส่งต่อจากมารดา (Passive antibody) อยู่นาน ประมาณ 6-10 เดือน<sup>(16)</sup>

ภูมิคุ้มกันดังกล่าวเป็น protective antibody การให้วัคซีนที่เป็น inactivated vaccine ภูมิคุ้มกันไม่มีผลต่อภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบ บี แต่ถ้าเป็น attenuated live vaccine อาจจะมีปัญหาได้เช่นเดียวกับวัคซีนป้องกันหัด อายุที่เหมาะสมในการให้วัคซีนดังกล่าวจึงเป็นช่วงอายุ 1-2 ปี ด้วยเหตุผลดังกล่าว อย่างไรก็ตามคงจะต้องมีการศึกษาถึงความเหมาะสมต่อไปในอนาคต ถ้ามีการนำวัคซีนมาใช้

โรคไวรัสตับอักเสบ เอ ถึงแม้ว่าเป็นโรคไม่เรื้อรัง แต่อาจพบอาการตีช้านานได้หลายเดือน ทำให้เกิดความสูญเสียทางด้านเวลา เศรษฐกิจ และสังคมให้แก่ประเทศได้เป็นจำนวนมาก การให้ความรู้ สุขศึกษาและเคร่งครัด การปฏิบัติในอนามัยส่วนบุคคล รวมทั้งการพัฒนาระบบอนามัยสาธารณสุขจะเป็นวิธีการลดการแพร่กระจายของโรคลงได้ สำหรับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรคด้วยวัคซีน ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนาการ คาดว่าจะมีใช้ในอนาคตนานใกล้

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ คณะครูและนักเรียนโรงเรียนปลุกจิต ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษารั้งนี้ เจ้าหน้าที่และบุคลากรทุกท่านในศูนย์สตรีบโดคอคอลแห่งชาติที่ให้ข้อมูลในการศึกษารั้งนี้ การศึกษาในรายงานนี้ได้รับเงินสนับสนุนจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภชน์ ประจำปี 2531

## อ้างอิง

1. Wacker WE, Riordan JF, Snodgrass PJ, Chang LW, Morse LJ, O'Brien TF. The Holy Cross hepatitis outbreak : clinical and chemical abnormalities. Arch Intern Med 1972 Sep; 130(3) : 357-60
2. Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers: epidemiology and prevention. Rev Infect Dis 1986 Jul-Aug; 8(4) : 548-56
3. Hadler SC, Webster MH, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day-care centers, a community-wide assesment. N Engl J Med 1980 May 29; 302(22) : 1222-7
4. Burke DS, Snitbhan R, Johnson DE, Scott RM. Age-specific prevalence of hepatitis A virus antibody in thailand. Am J Epidemiol 1981 Mar; 113(3) : 245-9
5. ยง ภูววรรณ, อภิรดี เทียมบุญเลิศ, วิโรจน์ พงษ์พันธ์เลิศ, ฤทัย สุกุลแรมรุ่ง, เสาวนีย์ จำเดิมเผด็จศึก. ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบ เอ ในเด็กนักเรียนมัธยมในกรุงเทพมหานคร. สารศิริราช 2531 (เม.ย) ; 40(4) : 219-23
6. Burke DS, Snitbhan R. Hepatitis A, Hepatitis B and Hepatitis Non A Non Bin Thailand: An Overview. Proceedings of the Third Asian Congress of Paediatrics, Bangkok, Thailand. Bangkok Medical Publisher, 1980. 213-7
7. Poovorawan Y, Sukulramrung R, Chumdermpadet-suk S. The etiology and clinical course of acute viral hepatitis in children. Presented in International Tropical Pediatric, Bangkok. November 10-12, 1987 (Abstract)

8. Benenson MW, Takafuji ET, Bancroft WH, Lemon SM, Callahan MC, Leach DA. A military community outbreak of hepatitis type A related to transmission in a child care facility. *Am J Epidemiol* 1980 Oct; 112(4) : 471-81
9. ยง ภู่วรรณ, กัจจร ตติยภวี่, ฤทัย สกฤตธรรมรุ่ง, เสาวนีย์ จำเดิมเมตต์จติก. ภูมิคุ้มกันต้านต่อไวรัสตับอักเสบบ เอ ในครอบครัวผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบ. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2531 พฤษภาคม; 32(5) : 441-5
10. Papaevangelou GJ, Global Epidemiology of Hepatitis A. In: Gerety RJ, ed. *Hepatitis A*. Orlando: Academic Press, 1984.123
11. Papaevangelou GJ, Gourgouli-Fotiou KP, Vissoulis GH. Epidemiologic characteristic of hepatitis A virus infection in Greece. *Am J Epidemiol* 1980 Oct; 122(4) : 482-6
12. Provost PJ, Banker FS, Giesa PA, McAleer WJ, Buynak EB, Hilleman MR. Progress toward a live, attenuated human hepatitis A vaccine (41387). *Proc Soc Exp Bio Med* 1982; 170:8-14
13. Provost PJ, Conti PA, Giesa PA, Banker FS, Buynak EB, McAleer WJ. studies in chimpanzees of liver: attenuated hepatitis A vaccine candidates (41570). *Proc Soc Exp Bio Med* 1983; 172 : 357-63
14. Binn LN, Bancroft WH, Lemon SM, Marchwicki RH, LeDuc JW, Trahan CJ. Preparation of prototype inactivated hepatitis A virus vaccine from infected cell cultures. *J Infect Dis* 1986 Apr; 153(4) : 749-55
15. Wiederman G, Ambrosch F, Safary A. Immune response to and inactivated hepatitis A vaccine. The 2nd International Symposium on Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. December 7-9, 1988 Taipei, Taiwan, R.O.C. (Abstract)
16. Burke DA, Nimmanitya S. Passively acquired antibody to hepatitis A virus in Thai infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1980 ; Sep ; 11(3): 415