

HBSAG POZİTİFLİĞİ OLAN ERİŞKİN HASTALARDA HEPATİT A SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF HEPATITIS A SEROPREVALENCE IN ADULT PATIENTS WITH HBSAG POSITIVITY

Filiz BAYAR¹, Oktay DEMİRTAŞ²

¹Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Hepatit A genel olarak kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte fulminan hepatit nadir görülen en ciddi komplikasyonudur. Kronik hepatit B gibi kronik karaciğer hastalıklarının varlığında fulminan hepatit riski artmaktadır. Bu nedenle hastalarda Hepatit A Virüsüne (HAV) karşı bağışıklık durumunun araştırılması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada HBsAg pozitif olan erişkin hastalarda HAV seroprevalansının değerlendirilmesi, seronegatif erişkinlerin saptanması ve bu bireylerin immünizasyonunun sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 1 Ocak 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif, 18 yaş ve üzeri hastaların tümünde anti-HAV antikoru (Anti-HAV IgG) sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde HBsAg ve anti-HAV IgG kemilüminesans esasına dayanan "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 286 hasta dahil edilmiş olup bunların 113 (%39,5)'ünde Anti-HAV IgG araştırılmadığı tespit edilmiştir. HBsAg pozitifliği olan ve Anti-HAV IgG serolojisi araştırılan, yaş aralığı 24-88 arasında değişen 173 hasta (88 kadın, 85 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 155 (%89,6) hastada Anti-HAV IgG pozitif olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (p= 0.938). Yaş grupları incelendiğinde Anti-HAV IgG pozitifliği en düşük (%45,5) 18-29 yaş grubunda gözlenmiştir. 60 ve üzeri yaş grubunda anti-HAV IgG pozitifliği %100 olarak belirlenmiştir.

SONUÇ: HBsAg pozitif hastalarda HAV virüs enfeksiyonunun mortalite ve morbiditeyi arttırması sebebi ile, anti-HAV IgG taramasının yapılması ve seronegatif bireylerin immünizasyonunun sağlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: HBsAg, Hepatit A enfeksiyonu, Seroprevalans, İmmünizasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although Hepatitis A is generally a self-limiting infection, fulminant hepatitis is the rare and most critical complication. The risk of fulminant hepatitis increases in the presence of chronic liver diseases such as chronic hepatitis B. Therefore, it is important to investigate the immune status of patients against Hepatitis A Virus (HAV). This study targets to evaluate the HAV seroprevalence in HBsAg positive adult patients, to determine the seronegative adults and to provide immunisation of these individuals.

MATERIAL AND METHODS: The results of anti-HAV antibody (Anti-HAV IgG) were evaluated in all HBsAg positive patients aged 18 years and over who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic between 01.01.2020 and 01.01.2021. Blood samples of the patients were studied through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method based on HBsAg and anti-HAV IgG chemiluminescence.

RESULTS: The research comprised of 286 participants, of which 113 (39.5%) were not screened for anti-HAV IgG. A total of 173 patients (88 females, 85 males) with HBsAg positivity and anti-HAV IgG serology aged between 24-88 years were included in the study. Anti-HAV IgG positivity was detected in total of 155 (89.6%) patients. When statistically evaluated in terms of gender, no difference was found between the two groups (p= 0.938). When the age groups were examined, anti-HAV IgG positivity was specified at the lowest rate (45.5%) in the 18-29 age group. Anti-HAV IgG positivity was detected as 100% in the 60 and over age group.

CONCLUSIONS: Since HAV virus infection increases mortality and morbidity in HBsAg positive patients, it is thought that anti-HAV IgG screening and immunisation of seronegative individuals is necessary.

KEYWORDS: HBsAg, Hepatitis A infection, Seroprevalence, Immunization.

Geliş Tarihi / Received: 27.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Filiz BAYAR

Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drfilizsurucu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0182-244X, 0000-0002-2376-2580

Etik Kurul / Ethical Committee: Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Etik Kurulu (24.01.2022/37495).

GİRİŞ

Hepatit A, Hepatit A virüsünün (HAV) neden olduğu karaciğerin akut ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyonudur. Dünyada önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olma-ya devam etmektedir (1). Hepatit A insidansı, sosyo-ekonomik göstergelerle güçlü bir ko-relasyon içindedir. Gelirin artması, temiz su ve yeterli sanitasyon koşullarına erişim, HAV enfeksiyonu insidansını azaltmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında dünya çapında 7134 kişinin hepatit A'dan öldüğünü tahmin etmektedir. Bu, viral hepatite bağlı ölümlerin yaklaşık %0,5'ini oluşturmaktadır (3). Hepatit A virüsü picornaviridae ailesinden, 27 nm çapında, zarfsız, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Tek bir serotipi vardır (4). Bulaş, primer fekal-oral yolla, HAV ile kontamine yiyecek veya su ile veya HAV ile enfekte bireyle doğrudan temas yoluyla gerçekleşir (3, 5). Nadiren kan transfüzyonuyla bulaş bildirilmiştir (5). Hepatit A virüsü enfeksiyonu kronikleşmez bununla birlikte uzamış veya relaps hepatit A olguları raporlanmıştır (6). Hepatit A'nın kliniği asemptomatik ve anikterik hastalıktan fulminan hepatite kadar değişiklik göstermektedir. Çocuklar genellikle asemptomatiktir ve ikter %10 oranında görülmektedir. Yetişkinler ise %76-97 semptomatik olup, ikter %40-70 arasındadır (7). Fulminan hepatit, nadir görülen ve %80'e varan ölüm oranıyla hepatit A'nın en ciddi komplikasyonudur (8). Fulminan hepatit A için kronik hepatit B, hepatit C gibi altta yatan kronik karaciğer hastalığının varlığı ve ileri yaş önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (6, 8). Bu sebeple, HBsAg pozitif hastalarının hepatit A virüsü yönünden taranması ve hepatit A süperenfeksiyonun önlenmesi büyük bir öneme sahiptir (9).

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) kronik hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ve diğer sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda HAV aşısını tavsiye etmektedir (6). Hepatit A virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi için yeterli sanitasyonun sağlanması ile birlikte, korunmanın en etkili ve güvenli yolu hepatit A aşısıdır (5). Bu çalışmada HBsAg pozitif olan erişkin hastalarda HAV seropozitiflik oranlarının değerlendirilmesi ve HAV'a karşı immünizasyon ihtiyacı olan bireylerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 1 Ocak 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran HBsAg pozitif, 18 yaş ve üzeri hastaların HAV antikoru (Anti-HAV IgG) değerlendirilmiştir. Hastaların polikliniğe ilk başvuru anındaki Anti-HAV IgG test sonuçları ve hastalara ait demografik verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda Anti-HAV IgG bakılıp bakılmadığı değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde HBsAg ve anti-HAV IgG kemilüminesans esasına dayanan "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır (Elecys HBsAg II, Cobas E 601, Roche Diagnostics, Germany).

Etik Kurul

Çalışma için Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 24.01.2022 tarih, 37495 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 yazılımı kullanılmış ve anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır. İlk aşamada hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel bilgiler sunulmuştur. Normal dağılım belirlenmesi için Kolmogrov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Normal dağılım belirlenmediği için ($p < 0.05$), grup farklılığı analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 286 hasta dahil edilmiş olup bunların 113 (%39,5)'ünde Anti-HAV IgG araştırılmadığı tespit edilmiştir. HBsAg pozitifliği olan ve Anti-HAV IgG serolojisi araştırılan 173 (%60,5) hastanın 88 (%51)'i kadın ve 85 (%49)'i erkek olup yaş ortalaması 50,70 (yaş aralığı 24-88) idi. Hastaların 91'i (%52,6) (46 kadın, 45 erkek) inaktif HbsAg taşıyıcılığı, 82'si (%47,4) (42 kadın, 40 erkek) kronik hepatit B tanısı ile takip edilmekteydi. Kronik hepatit B tanısı ile tedavi gören hastaların 42'si (%51,2) tenofovir disoproksil fumarat, 38'si (%46,4) entekavir, 2'si (%2,4) tenofovir alafenamid fumarat almakta idi. Toplam 155 (%89,6) hastada Anti-HAV IgG pozitif olarak sap-

tanmış olup yaş ortalaması 52.81 ± 12.04 idi. Anti-HAV IgG kadınların 79 (%51)'unda, erkeklerin ise 76 (%49)'sında pozitif olarak tespit edilmiştir. Anti-HAV IgG negatif bulunan 18 hastanın 9'u (%50) kadın, 9'u (%50) erkek olup yaş ortalaması 33.11 ± 7.01 idi. İstatistiksel olarak cinsiyet yönünden iki grup arasında bir fark saptanmamıştır ($p=0.938$). Yaş gruplarına göre incelendiğinde Anti-HAV IgG pozitifliği en düşük oranda %45,5 ile 18-29 yaş grubunda gözlenmiş olup, 60 yaş ve üzeri yaş grubunda %100 anti-HAV IgG pozitifliği tespit edilmiştir (**Tablo 1**). Çalışma retrospektif olduğu için aşılama öyküsü sorgulanamamıştır. Anti-HAV IgG negatif olduğu tespit edilen hastalara konu hakkında bilgi verilerek HAV aşılama programı başlatılmıştır.

Tablo 1: HBsAg pozitif olgularda yaş gruplarına göre anti-HAV IgG sonuçları

Yaş grubu	Anti-HAV IgG pozitif n (%)	Anti-HAV Ig G negatif n (%)	Toplam
18-29	5 (%45,5)	6 (%54,5)	11
30-39	17 (%65,4)	9 (%34,6)	26
40-49	34 (%94,4)	2 (%5,6)	36
50-59	59 (%98,3)	1 (%1,7)	60
> 60	40 (%100)	-	40
Toplam n(%)	155 (%89,6)	18 (%10,4)	173

Anti-HAV IgG: HAV antikor

TARTIŞMA

Hepatit A virüs enfeksiyonları, dünya çapında yılda yaklaşık 200 milyon enfeksiyona, 30 milyon semptomatik hastalığa ve 30.000 ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur (10). Yüksek endemik ülkelerde bebekler maternal anti-HAV antikorları tarafından korunurken, çocuklar çoğunlukla 5 yaşına kadar enfekte olmakta ve %100 anti-HAV seroprevalansına yetişkinlikten önce ulaşmaktadır. Hepatit A endemisitesi seviyeleri yüksek (10 yaşına kadar >%90); orta (15 yaşına kadar \geq %50, 10 yaşına kadar <%90 ile); düşük (30 yaşına kadar \geq %50, 15 yaşına kadar <%50 ile); ve çok düşük (30 yaşına kadar <%50) olarak tanımlanmaktadır (2, 10). Türkiye, HAV seroprevalansı yönünden orta derecede endemik kategoride olup coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik duruma göre seropozitiflik değişmektedir (11). Bununla birlikte Hepatit A görülme sıklığı azalmakta olup virüsle karşılaşma adolesan ve genç erişkin yaş dönemine doğru kaymaktadır (12). Bu durum klinik belirtilerin daha şiddetli olmasına ve hastalık yükünün artmasına sebep olmaktadır (13).

Hepatit A'ya bağlı salgınlar sırasında yaşlı veya ko-morbiditesi olan bireylerde mortalite oranları önemli ölçüde daha yüksek olabilmektedir.

Mortalite, tüm yaşlar için %0,3-0,6 arasındayken, bu oran 50 yaş ve üstü yetişkinler için %1,8'e ulaşabilmektedir. Bununla birlikte Hepatit A tıbbi bakım ve iş kaybıyla ilişkili maliyetleriyle birlikte önemli bir morbidite sebebi olabilmektedir (8). Hepatit A virüs enfeksiyonu, HBV enfeksiyonundan sonra masif hepatosit nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize fulminan viral hepatitin ikinci en büyük nedenidir. Hepatit B virüs ile süperenfeksiyon, hem HAV hem de HBV yönünden yüksek endemisite düzeylerine sahip olan bölgelerde sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (14). Pramoolsinsap tarafından Tayland'da yapılan çalışmada, HBsAg taşıyıcılarında akut hepatit A süperenfeksiyonu vakalarında fulminan karaciğer yetmezliği insidansının %55 ve mortalitesinin %25 olduğu bildirilmiştir (15). Chu ve ark. tarafından Tayvan'da yapılan çalışmada, HBsAg taşıyıcılarında fulminan karaciğer yetmezliği gelişme riskinin, taşıyıcı olmayanlara göre yaklaşık dokuz kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (16). Çin'in Şanghay kentinde 1988'de meydana gelen hepatit A epidemisinde 300.000'den fazla vaka rapor edilmiş olup fatalite oranı %0,015 olarak bildirilmiştir. Bu salgında altta yatan hepatit B virüs enfeksiyonu olan hepatit A vakalarında ölüm oranı (%0,05), olmayanlara göre (%0,009) 5,6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13).

Türkiye'de tüm yaş gruplarını kapsayan bir çalışmada 25.007 hastada anti-HAV IgG seropozitifliği 21.842 (%87,3) olarak bulunmuştur (17). Çeşitli yaş gruplarından oluşan bir çalışmada 3450 hastada anti-HAV IgG seropozitifliği 2368 (%68,6) olarak saptanmıştır. Erişkin ve çocuk hastaların bulunduğu bu çalışmada yaş arttıkça anti HAV IgG pozitifliğinin arttığı tespit edilmiştir (18). Türkiye'de HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV seroprevalansının araştırıldığı çalışmalarda anti HAV IgG pozitifliği %69,9- 94,1 arasında raporlanmıştır (19-24). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, HBV enfeksiyonu olan 4793 hastada anti-HAV IgG pozitiflik oranı %93,5 olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızda anti-HAV IgG pozitiflik oranı %89,6 olarak tespit edilmiştir. Aşılama programı ve altyapı geliştirme çalışmaları sonucuna bağlı olarak insidans oranının düşmesi beklense de, artan mülteci nüfusu ve uluslararası ticaretle bağlantılı olarak yeni salgınların ortaya çıkması olasılığı da bulunmaktadır (25).

Hepatit A virüs seroprevalansının cinsiyet yönünden değerlendirildiği çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Kronik viral hepatit hastalarında anti-HAV pozitifliğini araştıran çalışmaların bazılarında kadınlarda HAV seropozitifliğinin erkeklere göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (26, 27). Bu sonuçlar, gelişmekte olan ülkelerde kadınların çoğunlukla ev hanımı olması ve sosyo-kültürel düzeyinin düşük olan bu kadınların sosyal ve ev içi temasının fazla olması sebebi ile HAV' a daha fazla maruz kalması olasılığına bağlanmıştır. Bu çalışmada, HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HAV IgG seropozitifliği cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalarda istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç Türkiye' de yapılan çalışmalarla uyumludur (19, 22).

Lee ve ark. tarafından Kore'de yapılan bir çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda anti-HAV IgG prevalansı 20'li yaş aralığında %9,8, 30'lu yaş aralığında %46,3, 40'lı yaş aralığında %91,1 ve 50'li yaş aralığında %97,7 ve >50 yaş grubunda %100 olarak bulunmuştur (28). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, hepatit A seroprevalansının 20'li yaş aralığında ve 30'lu yaş aralığında daha yüksek olması sosyoekonomik düzeydeki değişiklikler ve yetersiz sanitasyon koşulları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1996 yılında, akut HAV süperenfeksiyonundan kaynaklanabilecek olası fulminan karaciğer yetmezliği ve ölüm riski sebebi ile kronik karaciğer hastalığı olan tüm hastalar için HAV aşısını tavsiye etmiştir (29). Türkiye'de 2012 yılından bu yana çocuk aşı takviminde HAV aşısı yer almakta olup çocuklarda 18. ve 24. aylarda olmak üzere 2 doz hepatit A aşısı yapılmaktadır. Bununla beraber serolojik değerlendirme yapılarak, risk grubundaki kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara 2 doz hepatit A aşısı en az 6 ay ara ile önerilmektedir (12). Yapılan iki doz hepatit A aşısı; hepatitin yayılımı ve hepatit kliniğinin oluşmasını önlemede yüksek etkili olup, koruyuculuğunun yaklaşık 20 yıl olduğu varsayılmaktadır (30).

Sonuç olarak, HBsAg pozitif hastalarda HAV süperenfeksiyonunun klinik olarak daha ağır seyretme riskinin olması sebebi ile bu hastalarda HAV seroprevalansının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, seronegatif erişkin-

lerin saptanması ve bu bireylerin immünizasyonunun sağlanmasının önemine bir kez daha dikkat çekilmek istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zheng B, Wen Z, Pan J, Wang W. Epidemiologic trends of hepatitis A in different age groups and regions of China from 1990 to 2018: observational population based study. *Epidemiol. Infect.* 2021;149:e186.
2. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241938/WER8728_29_261-276.PDF?sequence=1, Erişim Tarihi : 20.08.2022.
3. WHO. Hepatitis A- Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>, Erişim Tarihi: 20.08.2022.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Evolve Resources for Medical Microbiology*. 9 th Edition, Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2021;551-54.
5. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2021;27(16):1691-1715.
6. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6905a1.htm>, Erişim Tarihi: 23.08.2022.
7. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):705-15.
8. Foster MA, Haber P, Nelson NP. Hepatitis A (Edited by). Centers for Disease Control and Prevention. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th Edition, Washington: Public Health Foundation.
9. Celen MK, Kamuran Turker K, Nefise Oztoprak N, Alper Sener A. The evaluation of exposure to hepatitis A virus in HBsAg-positive persons: A multicentre study from Turkey. *JPAM.* 2014; 8(4):3063-68.
10. Herzoga C, Herckc KV, Damme PV, Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Hum. Vaccines Immunother.* 2021;17(5):1496–1519.
11. Düzenli T, Köseoğlu H, Üçer Ş, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus according to age groups in Northern Anatolia of Turkey. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology.* 2021;20:136-42.
12. Coalition for Global Hepatitis Elimination. Turkish viral hepatitis prevention and control program 2018-2023. <https://www.globalhep.org/evidence-base/turkish-viral-hepatitis-prevention-and-control-program-2018-2023>, Erişim Tarihi: 10.09.2022.

- 13.** Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a031708.
- 14.** Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol. Int.* 2021;15:1068–82.
- 15.** Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus (HBV) carriers and in HBV- or hepatitis C virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat.* 2000;7(1):11–12.
- 16.** Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection.* 2005;33:136–39.
- 17.** Yılmaz, A. Hepatitis A seroprevalence in Erzurum, Turkey. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2020;27: 481-84.
- 18.** Kula Atik T, Çetin Duran A , Avcu G. Balıkesir ilinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seropozitifliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2021;11:7-14.
- 19.** Çeviker SA, Günal Ö, Kılıç SS, Tahmaz A. Erişkin HBsAg pozitif hastalarda Hepatit A seroprevansı. *Genel Tıp Derg.* 2020;30(3):157-161.
- 20.** Bekçibaşı M. Hepatitis A seroprevalence in chronic hepatitis B patients in Diyarbakir. Turkey. *Klimik Derg.* 2020;33(1):36-38.
- 21.** Alpay Y. Evaluation of seroprevalence of hepatitis A virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection. *Klimik Derg.* 2019;32(1):19-21.
- 22.** Özden HT, Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic viral hepatitis in Konya, Turkey. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;28:333–37.
- 23.** Öner SZ, Türkoğlu E. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda hepatit A virüs seroprevalansı. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2020;15(3): 37-39.
- 24.** Türkoğlu E, Demirtürk N. Hepatit B virusu ile infekte hastalarda hepatit A serolojisinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Der.* 2015;11(3):116-19.
- 25.** Öden Akman A, Yalçın Burhan B, Uzun AK, Taş D. Hepatitis A virus age-specific seroprevalence after the implementation of a Toddlers' Vaccination in Turkey: Shifting susceptibility to adolescents. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(4):370–75.
- 26.** Cho HC, Paik SW, Kim YJ et al. Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):236-41.
- 27.** Sagnelli E, Stroffolini T, Almasio P et al. Exposure to HAV infection in patients with chronic liver disease in Italy, a multicentre study. *J Viral Hepat.* 2006;13: 67–71.
- 28.** Lee SH, Kim HS, Park KO et al. Prevalence of IgG anti-HAV in patients with chronic hepatitis B and in the general healthy population in Korea. *Korean J Hepatol.* 2010;16:362-68.
- 29.** Cho HC, Kim YJ, Choi MS, Lee JH et al. The seroconversion rate of hepatitis A virus vaccination among patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease in Korea. *Gut and Liver.* 2011;5(2):217-20.
- 30.** Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(4):143-48.