

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUKLARDA HEPATİT A VE B SEROPREVALANSI

HEPATITIS A AND B SEROPREVALENCES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Muammer BÜYÜKİNAN, Muammer Yaşar KILINÇ

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Tip1 diyabetes mellitus (T1DM) immün sistem üzerine etkileriyle aşılar karşı immünolojik yanıtı etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada T1DM'li hastalarda hepatit A (HA) ve hepatit B (HB) seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde izlenen 1-18 yaş aralığında 144 T1DM tanılı hasta ve 58 kontrol olgu alındı. Retrospektif olarak hasta kayıtlarından yaş, diyabet tanı zamanı, HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV IgG, HbA1c sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: T1DM grubunda kontrol grubuna göre median anti-HBs düzeyi (14,8 mIU/ml [interquartile range (IQR): 4,2- 100] ve 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16- 122,7], $p=0,026$), median anti-HAV IgG düzeyi (11 mIU/ml [IQR: 9,88- 21,7] ve 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2- 80], $p <0,001$), hepatit B virüs (HBV) seropozitif hasta oranı (%59 ve %73,7, $p=0,048$) ve hepatit A virüs (HAV) seropozitif hasta oranı (%27,5 ve %44,2, $p=0,027$) düşük saptandı. Anti-HBs, anti-HAV IgG düzeyleri ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Çalışmamızda gösterilen düşük anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HAV ve HBV seropozitif hasta oranları T1DM'li hastalarda HAV ve HBV aşılarına karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. T1DM'li hastaların HBV maruziyeti için çeşitli risk faktörlerine sahip olması, HA enfeksiyonunda ilerleyen yaşla birlikte artan komplikasyon riski, enfeksiyona bağlı glisemik kontrolde bozulma ihtimalleri ve T1DM'li hastalarda düşük HAV ve HBV seropozitiflik oranları göz önüne alındığında ilk tanıda T1DM'li hastalarda HAV ve HBV serolojileri çalışılmalı, seronegatif hastalar aşılanmalı ve aşı yanıtları kontrol edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELE: Tip 1 diyabetes mellitus, anti-HBs, anti-HAV IgG, aşı

ABSTRACT

OBJECTIVE: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease that can affect immunologic response to vaccines by its effects on the immune system. We aimed to investigate hepatitis A (HA) and hepatitis B (HB) seroprevalences in patients with T1DM.

MATERIAL AND METHODS: We included 144 patients with T1DM and 58 patients in control group between the ages of 1 and 18 who have been followed up in the Pediatric Endocrinology Clinic of Konya Training and Research Hospital between January 2014 and January 2017. We have recorded the age of the patient, diabetes diagnosis time, HBsAg, anti-HBs, anti-HAV IgG and HbA1c results from records of the patients retrospectively.

RESULTS: The median anti-HBs levels (14,8 mIU/ml [interquartile range (IQR): 4,2- 100] and 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16- 122,7], $p=0,026$), median anti-HAV IgG levels (11 mIU/ml [IQR: 9,88- 21,7] and 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2- 80], $p <0,001$), hepatitis B virus (HBV) seropositive patient rate (%59 and %73,7, $p=0,048$) and hepatitis A virus (HAV) seropositive patient rate (%27,5 and %44,2, $p=0,027$) were low in patients with T1DM comparing to patients in control group. We have found no correlation between anti-HBs, anti-HAV IgG levels and age, duration of diabetes and HbA1C levels.

CONCLUSIONS: The findings of low anti-HBs, anti-HAV IgG levels, HAV and HBV seropositive patient rates in patients with T1DM demonstrated that immunologic responses to HAV and HBV vaccines were insufficient. Given the facts that patients with T1DM have various risk factors for HBV exposure, HA infection in advanced ages result in increased complication risk, poor glycemic control with infections and low HAV and HBV seropositivity rates in T1DM patients, we need to test T1DM patients for HAV and HBV serology, vaccinate the seronegative patients and monitor the vaccine response.

KEYWORDS: Tip 1 diabetes mellitus, anti-HBs, anti-HAV IgG, vaccine

Geliş Tarihi / Received: 15.07.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 13.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Muammer BÜYÜKİNAN

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

E-mail: mbuyukinan@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2937-823X, 0000-0001-6304-6346

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hücrel ve humoral immün sistem üzerine olan etkileriyle aşılar karşı immünolojik yanıtı etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır (1,2).

T1DM' li çocuklarda hepatit B virüs (HBV) aşısı ile daha düşük oranda seroproteksiyon oranı bildiren yayınlar vardır (2). T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı gelişen yetersiz immün yanıtın biyolojik temeli hala tam olarak aydınlatılamamıştır (2). HBV aşısına karşı bozulmuş immünolojik cevabın hem diyabetik hemde sağlıklı popülasyonda yabancı antijenlerin immün tanıma mekanizmalarıyla ve HLA sistemi ile ilişkili olduğu; T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı yetersiz cevabın T1DM gelişiminde merkezi role sahip T-helper 1 immün yanıt paterni ve T-helper 1 ilişkili sitokinlerden IL-18, IFN γ ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya nüfusunun üçte birinden fazlasını etkilemekte, fulminan hepatitlerden siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar uzanan akut ve kronik karaciğer hastalıklarına neden olmaktadır (4,5). T1DM' li hastalarda self monitörizasyon, sık intravenöz-subkutan enjeksiyon gereksinimi, tekrarlayan hastane başvuruları ve hastane yatış sıklıklarının yüksek olması bu hastaları HB enfeksiyonu ve HB ilişkili siroz, hepatokarsinom gibi komplikasyonlar açısından riskli gruba sokmaktadır (2).

T1DM' li hastalarda bildirilen HBV aşısı sonrası düşük serokonversiyon oranı, HB enfeksiyonunun tüm dünyadaki yaygınlığı ve T1DM' li hastalardaki risk faktörleri göz önüne alındığında bu hastalarda HB duyarlılığı açısından serolojik taramaların yapılması ve gerekli olanlara aşı uygulamalarının önemi daha iyi anlaşılır (6).

Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığı azalsa da gelişmekte olan ülkelerde halen önemli halk sağlığı sorunlarından birisini oluşturmaktadır (7). HAV enfeksiyonu kronikleşmemektedir.

Ancak en yaygın viral hepatit olarak ciddi oranlarda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (8). Tüm dünyada gelişen hijyen şartları ve

sosyoekonomik durumda iyileşme, küçük çocuklarda hepatit A (HA) serokonversiyonunda azalmaya ve yetişkinlerde duyarlı kişi sayısında artmaya yol açmıştır (9,10). Ülkemizde HAV aşısı Eylül 2012'de çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere iki doz olacak şekilde rutin aşılama programına dahil edilmiştir. HAV enfeksiyonu açısından ülkemiz rutin aşılama programı öncesi orta endemisite grubunda yer almaktaydı (11). Ulusal aşı programına dahil edildikten sonra HAV seropozitifliği belirgin olarak artış göstermiştir (12). Ancak ulusal aşı şemasına dahil edilmeden önce doğan şu anda 8 yaş üzerinde olan çocuklarda rutin aşılama öncesi yüksek olan HAV seronegatifliği ve HAV duyarlılığı devam etmektedir. İlerleyen yaşla birlikte gelişebilecek ciddi komplikasyonların yanısıra enfeksiyon seyri esnasında T1DM' li hastalarda glisemik kontrolde güçlüklerde yaşanmaktadır.

Bu çalışmada T1DM tanılı hastalarda HA ve HB seroprevalansının araştırılması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji servisinde Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında 1-18 yaş aralığında T1DM tanısıyla takip edilmiş olan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya anamnezinde çocukluk çağı aşılarının rutin aşılama takvimine uygun olarak yapıldığı belirtilen 144 T1DM' li hasta alındı. Kontrol grubu olarak genel pediatri ve çocuk endokrinoloji polikliniklerinde muayene edilmiş, sistemik hastalığı olmayan, çocukluk çağı rutin aşılamalarının yapıldığı bildirilen; tarama amaçlı veya elektif operasyon öncesi alınan tetkiklerinde hepatit A ve hepatit B serolojik tetkikleri yapılmış olan 58 sağlıklı çocuk alındı. İmmün sistem hastalığı, karaciğer ve renal hastalık gibi diyabet dışında sistemik hastalığı ve diyabetin kronik komplikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların dosya kayıtlarından, yaş, diyabet tanı zamanı, HbsAg, anti-HBs, anti-HAV IgG, SGOT, SGPT, kreatinin, üre, glukolize hemoglobin (HbA1c) sonuçları kaydedildi. Kontrol grubu verileri hastane otomasyon sisteminden alınarak kaydedildi.

Anti-HBs düzeyleri >10 mIU/ml saptanan hastalar HBV seropozitif (13), anti-HAV IgG düzeyleri >20 mIU/ml saptanan hastalar HAV seropozitif olarak değerlendirildi (14).

Serum HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV IgG düzeyleri mikropartikül enzimimmünassay (MEIA) yöntemi ile (Architect, Abbott Laboratories, ABD) Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

ETİK KURUL

Çalışmanın etik kurul onayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan alınmıştır (3.5.2017, sayı: 2017/141).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS istatistik versiyon 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Verilerin dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip nümerik veriler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değerler medyan ve çeyreklerarası aralık (interquartile range [IQR]) %25-75 olarak, kategorik veriler sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sayısal verilerde normal dağılıma uyan ölçütler için iki grup kıyaslamalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması için Mann Whitney U testi, ilişki seviyelerinin ölçümünde Spearman korelasyon analizi; kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için Ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

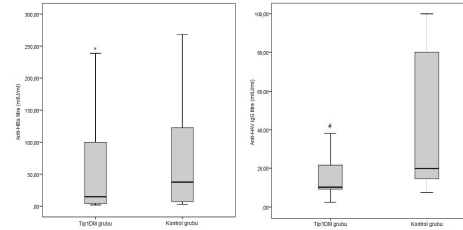
T1DM ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından fark yoktu (Tablo 1).

T1DM grubunda kontrol grubuna göre median anti-HBs düzeyi (sırasıyla; 14,8 mIU/ml [IQR: 4,2-100] ve 37,7 mIU/ml [IQR: 7,16- 122,7], $p=0,026$), median anti-HAV IgG düzeyi (sırasıyla; 11 mIU/ml [IQR: 9,88- 21,7] ve 19,8 mIU/ml [IQR: 15,2-80], $p < 0,001$), HBV seropozitif hasta oranı (sırasıyla; %59 ve %73,7, $p=0,048$) ve HAV seropozitif hasta oranı (sırasıyla; %27,5 ve %44,2, $p=0,027$) anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1 : T1DM'li hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları

	T1DM (n=144)	Kontrol (n=58)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,21 \pm 3,85* (1,2-17,6)	10,09 \pm 3,98* (2,8-17,7)	0,143*
Cinsiyet Kız/Erkek	81/63	24/34	0,056*
Anti-HBs (mIU/ml)	14,8 (4,2-100)*	37,7 (7,16-122,7)*	0,026*
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	11 (9,88-21,7)*	19,8 (15,2-80)*	<0,001*
HBV seropozitif, n (%)	85 (59)	42 (73,7)	0,048*
HAV seropozitif, n (%)	39 (27,5)	23 (44,2)	0,027*

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, * ortalama \pm standart sapma, * median (interquartile range; IQR), * student's t testi, * ki-kare testi, * mann whitney U testi



T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, veriler medyan ve IQR olarak sunulmuştur, * $p < 0,026$, * $p < 0,001$

Şekil 1 : T1DM ve kontrol grubunda median anti-HBs ve anti-HAV IgG değerleri

T1DM ve kontrol grubunda hiçbir hastada SGOT, SGPT yüksekliği ve HBsAg pozitifliği saptanmadı.

T1DM'li hastalar anti-HBs titrelerine göre HBV seropozitif (n=85) ve seronegatif (n=59) olarak iki gruba ayrıldığında gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, diyabet tanı yaşı, diyabet süresi, ortalama HbA1c, median anti-HAV IgG düzeyi, HAV seropozitif hasta oranları açısından fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2 : T1DM'li hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri, anti-HBs, anti-HAV IgG titreleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları

	HBV seronegatif (n=59)	HBV seropozitif (n=85)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,69 \pm 3,55 (1,18-17,21)	8,63 \pm 4,10 (1,30-17,67)	0,129*
Cinsiyet Kız/Erkek	32/27	49/36	0,529*
Diyabet tanı yaşı (yıl)	9,01 \pm 3,94	7,89 \pm 4,06	0,103*
Diyabet süresi (yıl)	0,68 \pm 1,42	0,73 \pm 1,53	0,611*
HbA1c (%)	11,9 \pm 3,0	10,7 \pm 2,4	0,056*
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	11,3 (9,2-25,9)*	10,7 (10-19)*	0,513*
HAV seropozitif, n (%)	19 (32,2)	20 (24,4)	0,306*

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, sayısal değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir, * median (interquartile range; IQR), * student's t testi, * ki-kare testi, * mann whitney U testi

T1DM hastalar anti-HAV IgG titrelerine göre HAV seropozitif (n=39) ve seronegatif (n=103) olarak iki gruba ayrıldığında HAV seropozitif grupta seronegatif gruba göre ortalama yaş (sırasıyla; 7,88 \pm 4,24 yıl ve 9,55 \pm 3,67 yıl, $p=0,019$) ve ortalama diyabet tanı yaşı (sırasıyla; 7,21 \pm 4,33 yıl ve 8,82 \pm 3,89 yıl, $p=0,018$) anlamlı olarak daha düşüktü. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, diyabet süresi, ortalama HbA1c, median anti-HBs düzeyi, HBV seropozitif hasta oranları açısından fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3 : T1DM'li HAV seronegatif-seropozitif hastaların demografik- klinik özellikleri, anti-HBs düzeyleri ve HBV seropozitif hasta oranları

	HAV seronegatif (n=103)	HAV seropozitif (n=39)	p
Yaş (yıl) (min-max)	9,55±3,67	7,88±4,24	0,019*
Cinsiyet Kız/Erkek	59/44	22/17	0,925 ^b
Diyabet tanı yaşı (yıl)	8,82±3,89	7,21±4,33	0,018*
Diyabet süresi (yıl)	0,73±1,49	0,67±1,45	0,969 ^a
HbA1c (%)	11,3±2,9	11,2±2,3	0,988 ^a
Anti-HBs (mIU/ml)	17,5 (4,7-100)*	11,1 (3,1-78,8)*	0,503 ^c
HBV seropozitif, n (%)	63 (61,1)	20 (51,3)	0,306 ^b

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HBV: Hepatit B virusu, HAV: Hepatit A virusu, sayısal değerler ortalamaya standart sapma olarak verilmiştir, * median (interquartile range; IQR), ^a student's t testi, ^b ki-kare testi, ^c mann whitney U testi

T1DM grubu HAV aşısının rutin uygulanmaya başlandığı Mart 2011 tarihinden önce (n=124) ve sonra doğanlar (n=18) olarak ayrıldığında ulusal aşı şemasına dahil edilmeden önce doğan hastaların sadece %18,5 HAV seropozitif iken Mart 2011 sonrası doğanlarda HAV seropozitifliği %88,9 ile anlamlı olarak artış göstermişti (p<0,001) (**Tablo 4**).

Tablo 4 : T1DM'li hastalarda HAV aşısının ulusal aşı şemasına girmesinden önce ve sonra doğanlarda HAV seronegatif - seropozitif hasta oranları

	Mart 2011'den önce doğanlar (n=124)	Mart 2011'den sonra doğanlar (n=18)	p
HAV seronegatif, n (%)	101 (81,5)	2 (11,1)	
HAV seropozitif, n (%)	23 (18,5)	16 (88,9)	<0,001*

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus, HAV: Hepatit A virusu, * ki-kare testi

T1DM grubunda 109 (%75,7) hasta yeni tanı, 35 (%24,3) hasta ise eski tanı diyabet idi. Eski ve yeni tanı T1DM'li hastalar arasında median anti-HBs, Anti-HAV IgG düzeyleri, HBV ve HAV seropozitif hasta oranları arasında fark saptanmadı.

T1DM hasta grubunda anti-HBs ve anti-HAV IgG düzeyleri ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo 5**).

Tablo 5 : T1DM'li hastalarda anti-HBs, anti-HAV IgG ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasındaki korelasyon

	Yaş (yıl)	Diyabet süresi (yıl)	HbA1c (%)
Anti-HBs (mIU/ml)	r	-0,051	0,042
	p	0,581	0,647
Anti-HAV IgG (mIU/ml)	r	-0,180	0,066
	p	0,051	0,478

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus

TARTIŞMA

T1DM' li çocuk hastalarda hepatit A ve B seroprevalansını değerlendirdiğimiz bu çalışmada anti-HBs, anti-HAV IgG titresi, HBV ve HAV seropozitif hasta oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. T1DM' li hastalardaki düşük seropozitif hasta oranı, bu hastaların self

monitörizasyon, sık intravenöz ve subkutan enjeksiyon gereksinimi, tekrarlayan hastane başvuruları ve hastane yatış sıklığının yüksek olması gibi hepatit B maruziyeti için risk faktörlerine sahip olması HB ve HB ilişkili siroz ve hepatokarsinom gibi komplikasyonlar açısından bu hastaları risk altına sokmaktadır (2).

Ülkemizde 1998 yılından itibaren HBV aşısı ulusal rutin aşılamaya takviminde yerini almış, yenidoğan döneminden itibaren üç doz olacak şekilde uygulanmaya başlanmıştır (15). HBV aşılması açısından bakıldığında çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubunun tamamı hepatit B aşısının rutin aşılamaya programına dahil edildiği Ağustos 1998'den sonra doğmuştu. Mevcut rekombinant HBV aşısı mükemmel immünojenite göstermektedir, bununla birlikte aşılanmış bireylerin %4-10' da aşırıya yanıtızlık nedeniyle koruyucu anti-HBs titreleri (>10 mIU/ml) oluşmamaktadır (16,17). HBV aşısına karşı yetersiz antikor üretiminden sorumlu patojenik mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır. T1DM ile aşı yanıtızlığı ilişkisinin, T1DM'li hastalardaki T lenfosit immun yanıtlarındaki bozukluklar ve T helper 1 (Th1) sitokinleri arasında yer alan interferon-γ (IFN-γ) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Zira hem T1DM gelişmesinde merkezi rol oynayan Th1 yanıt paterni hemde pankreatik β adacıkların tahribatını yürütmekten sorumlu IFN-γ aynı zamanda HBV'ye karşı koruyucu immünitede önemli role sahiptir (18). HBV aşısına karşı yanıtızlığın, spesifik insan lökosit antijen haplotipleri (HLA) ve sitokin/ sitokin reseptör genlerindeki spesifik tek nükleotid polimorfizminin (SNP) varlığı ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (18).

HBV aşısına karşı bağışıklık yanıtı büyük ölçüde HLA-DR ve DQ molekülleri aracılığıyla immünojenik peptitlerin sunumu ile belirlendiği bilinmektedir (4). Çalışmalarda DR3; DQ2 ve DR7; DQ2 haplotiplerinin varlığının aşılarla daha düşük immunolojik yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (19-22). T1DM duyarlılığı ile ilişkisi bilinen HLA-DQ ve HLA-DR profili (23), HBV aşısı yanıtızlığı ile T1DM arasındaki bağlantıyı açıklayabilir. Çalışmamızda HBV seropozitif hasta oranı ve anti-HBs titresi T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, şekil 1). Literatürde T1DM' li hastalarda

hepatit B aşısı sonrası aşı yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda bildirilen sonuçlar arasında tutarsızlıklar vardır. Standart doz HBV aşısı sonrası sağlıklı bireylerden farksız olarak koruyucu düzeyde anti-HBs antikor yanıtının oluştuğunu bildiren yayınların (6,24,25) yanısıra HBV aşısının koruyuculuğunun düşük olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (2,4). Çetin ve ark.'nın 51 T1DM ve 51 kontrol olguyu aldıkları prospektif çalışmalarında 3 doz standart HBV aşılması sonrası anti-HBs titrelerinin T1DM hastalarda kontrol grubundan farksız, diyabetik grupta yaş, cinsiyet, diyabet süresi, HbA1c ile anti-HBs titreleri arasında korelasyon saptanmadığı, T1DM li çocuklarda standart aşılama programının etkili olduğu bildirilmiştir (26). Önal ve ark. ise HBV aşısı ile ulusal aşı takvimine göre immünize edilmiş olan 201 T1DM ve 140 kontrol olguyu aldıkları çalışmalarında diyabetik hastalarda %72,6, kontrol olgularda %82,1 anti-HBs (+) ile HBV aşısı ile T1DM' li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seroproteksiyon oranı bildirmişlerdir (27). Fıçıcıoğlu ve ark. T1DM' li hastalarda kontrol grubuna göre standart 3 doz aşılama sonrasında ortalama anti-HBs titresinin düşük ve %45,8 HBV seronegatifliği saptadıklarını, 4.doz HBV aşısı sonrasında anti-HBs titresinin koruyucu titreye ulaştığı bildirilmiş ve T1DM' li hastalarda bozulmuş immün yanıt nedeniyle 3 doz yerine 4 doz hepatit B aşısı uygulanmasını önermişlerdir (28).

Çalışmamızda gösterdiğimiz kontrol grubuna göre düşük anti-HBs titresini ve düşük HBV seropozitiflik oranları T1DM' li hastalarda HBV aşısına karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. T1DM' li hastaların ilk tanıda hepatit B aşılması açısından değerlendirilmesi, seronegatif hastalara aşı uygulanması ve aşı yanıtlarının kontrol edilmesi uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir.

Çalışmalarda diyabetli hastalarda hepatit B seroproteksiyonu ile glisemik kontrol, diyabet süresi, insülin gereksinimi arasında ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (29). Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde T1DM' li hastalarda HBV seropozitif/ seronegatif gruplarda ortalama HbA1c düzeyleri arasında fark bulunmadı (Tablo 2), anti-HBs düzeyi ile HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

Ülkemizde hepatit A aşısı Eylül 2012 de ulusal aşı takvimine dahil edilmiş, Mart 2011 tarihinden sonra doğanlara ilki 18. ayda olmak üzere 6 ay arayla 2 doz olarak uygulanmaya başlanmıştır. Çalışmamızda hepatit A aşılması açısından bakıldığında T1DM grubundaki hastaların sadece %12,7 si hepatit A aşısının rutin aşılama programına girmesinden sonra doğan hastalardı. Anti-HAV IgG median değeri ve HAV seropozitif hasta oranı T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 1, şekil 1). Literatürde T1DM' li hastalarda HAV aşı etkinliği, HAV seroprevalansının değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır. Bölgeimizden Atabek ve ark. T1DM çocuklarda hepatit seroprevalansını değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol grubuyla diyabetli grup arasında anti-HAV seropozitifliği açısından fark olmadığı bildirilmiştir (30). T1DM ve tip 2 diyabetes mellituslu (T2DM) hastalarda T hücre bağımlı hepatit A viral antijen yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada T1DM' li grupta HAV aşısına karşı bozulmuş primer antikor cevabı elde edildiği, HAV aşı sonrası median anti-HAV titresinin T1DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu, T1DM' li hastalarda antijen sunan hücre- T hücre etkileşim seviyesindeki bozukluğu gösterecek şekilde antijenik uyarılı interferon- γ ve interlökin- 13 salınımının azaldığı gösterilmiştir (31). T1DM hastalarında düşük HAV antikor yanıtının HLA DR3, 4 ekspresyonu ile ilişkili olduğu, T1DM' li hastalarda T hücre bağımlı aşı antijenlerine karşı birincil antikor yanıtının azaldığı ve ek doz (booster) aşılama ile defektin üstesinden gelinebileceği bildirilmiştir (31). Literatürde hepatit A seroproteksiyonu ve anti-HAV IgG antikor düzeyleri ile glisemik kontrol arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Eibl ve ark. benzer glisemik kontrol düzeyine sahip T1DM ve T2DM' li hastalarda hepatit A aşısı sonrası anti-HAV antikor düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında, anti-HAV IgG düzeylerinin T1DM' li hastalarda düşük, T2DM' li hastalarda kontrol grubuyla benzer olduğu ve hiperglisemi ile anti-HAV IgG düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (31). Çalışmamızda T1DM' li hastalarda HAV seropozitif/ seronegatif gruplarda ortalama HbA1c düzeyleri farksızdı (Tablo 3), anti-HAV IgG antikor düzeyleri ile HbA1c arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 5). Çalışma

sonuçlarımız 2011 yılından önce doğan şu anda 8 yaş üstünde olan hastalarda HAV seropozitiflik oranının çok düşük olduğunu, HAV aşısının rutin aşılama programına dahil edilmesinden sonra aşı etkinliğini gösterir şekilde HAV seropozitifliğinin arttığını göstermiştir (Tablo 4). Her ne kadar hepatit A kendini sınırlayan benign seyirli bir enfeksiyon olsada, ilerleyen yaşla birlikte komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir (7). Ulusal aşı şemasına girmeden önceki yüksek HAV seronegatiflik oranları, ilerleyen yaşla birlikte artan komplikasyon riski, enfeksiyona bağlı diyabette glisemik kontrolün bozulma ihtimalleri göz önüne alınarak T1DM' li hastaların hepatit A serolojisinin değerlendirilerek gerekli olgularda aşı uygulanması uygun bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Diyabetik çocuklarda aşı etkinliği, booster doz gereksinimi ve zamanlamasını belirlemek; T1DM' de aşılara karşı immünolojik yanıtlardaki patolojik sapmaları değerlendirebilmek için daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda göstermiş olduğumuz T1DM' li hastalardaki düşük anti-HBs, anti-HAV IgG titreri ile düşük HAV ve HBV seropozitif hasta oranları T1DM' li hastalarda HAV ve HBV aşılına karşı immünolojik yanıtın yetersiz olduğunu düşündürmektedir. İlk tanıda T1DM' li hastalarda HAV ve HBV serolojileri çalışılmalı, seronegatif hastalar aşılanmalı ve aşı yanıtları kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sağlam H. Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2004; 2: 44–52.
2. Pozzilli P, Arduini P, Visalli N, et al. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 817–9.
3. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: A predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses* 2017; 104: 45–7.
4. Leonardi S, Vitaliti G, Garozzo MT, et al. Hepatitis B vaccination failure in children with diabetes mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 448–52.
5. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 838–845.

6. Arslanoğlu I, Çetin B, İşgüven P, et al. Anti-HB Response to Standard Hepatitis B Vaccination in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002; 15: 389–96.
7. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındiş M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18: 81–6.
8. Çetinkol Y, Yıldırım AA. The Seroprevalence of Viral Hepatitis A in Patients Who Had Been Consulted at Ünye State Hospital. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011; 12: 18–22.
9. Tekay F. Hakkari Devlet Hastanesine Başvuran 0-14 Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 245–7.
10. Arabacı F, Oldacay M. The seroprevalence of Hepatitis A in Different Age Groups and Hepatitis A Incidence in Acute Hepatitis Cases in The Çanakkale Province. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 58–61.
11. Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat* 2008; 15: 69–72.
12. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi* 2013; 27: 128–134.
13. Elrashidy H, Elbahrawy A, El-Didamony G, et al. Antibody levels against hepatitis B virus after hepatitis B vaccination in Egyptian diabetic children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 2002–6.
14. Zhang X, An J, Tu A, et al. Comparison of immune persistence among inactivated and live attenuated hepatitis a vaccines 2 years after a single dose. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 2322–6.
15. Noyan N, Aycan S. Ülkemizde rutin aşılama programları ve uygulamada karşılaşılan sorunlar. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Aşılar Özel Sayısı* 2002; 2: 1–8.
16. De Silvestri A, Pasi A, Martinetti M, et al. Family study of non-responsiveness to hepatitis B vaccine confirms the importance of HLA class III C4A locus. *Genes Immun* 2001; 2: 367–72.
17. Schuenke KW, Cook RG, Rich RR. Binding specificity of a class II-restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and nonresponder vaccine recipients. *Hum Immunol* 1998; 59: 783–93.
18. Mormile R. Hepatitis B virus vaccination failure in celiac disease and type 1 diabetes: what is the truth? *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1049.
19. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 259–65.
20. Martinetti M, De Silvestri A, Belloni C, et al. Humoral response to recombinant hepatitis B virus vaccine at birth: role of HLA and beyond. *Clin Immunol* 2000; 97: 234–40.

- 21.** Wang C, Tang J, Song W, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004; 39: 978–88.
- 22.** Godkin A, Davenport M, Hill AVS. Molecular analysis of HLA class II associations with hepatitis B virus clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005; 4: 1383–90.
- 23.** Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 Diabetes, indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–5.
- 24.** Marseglia G, Alibrandi A, d’Annunzio G, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2000; 19: 680–3.
- 25.** Halota W, Muszyńska M, Pawłowska M. Hepatitis B virus serologic markers and anti-hepatitis B vaccination in patients with diabetes. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR516–9.
- 26.** Çetin BD, Arslanoğlu İ, İşgüven P, et al. Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Standart Hepatit B Aşılmasının Etkinliği. *Viral Hepat J* 2001; 7 (1).
- 27.** Onal Z, Ersen A, Bayramoğlu E, et al. Seroprotection status of hepatitis B and measles vaccines in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1013–7.
- 28.** Ficioğlu C, Mikla S, Midilli K, et al. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 687–90.
- 29.** Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2012; 35: 2690–7.
- 30.** Atabek ME, Kart H, Erkul I. Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus in adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Int J Adolesc Med Health* 2003; 15: 133–7.
- 31.** Eibl N, Spatz M, Fischer GF, et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes: results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol* 2002; 103: 249–59.