

Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı*

THE SEROPREVALANCE OF HEPATITIS B AND HEPATITIS C INFECTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Ekrem Orbay¹, Oya Uygur Bayramiçli², Didem Kılıç³, Birsal Kavaklı⁴, Ali Yayla⁵

Özet

Bu çalışmada diabetes mellitus hastalığı ile B ve C hepatitlerinin ilişkisini araştırmak için tip I ve tip II diabetes mellitus tanısı ile takip edilen 179 hasta incelendi. Kontrol grubu olarak 414 sağlıklı donör alındı. Bütün vakalarda HbsAg, anti-HBc(total), anti-HBs ve anti-HCV antikorlarının yanı sıra hasta grubunda karaciğer fonksiyon testleri ile predispozan faktörler (diyabet tanısından sonra geçen süre, kan şekeri regülasyonu için kullandığı ilaç, insülin kullanıp kullanmadığı ve süresi ile alkol, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, cerrahi operasyon, trafik kazası ve geçirilmiş sarılık anamnezi) de araştırıldı. 179 hastanın 75'inin (%41.9) hepatit B virüsü ile karşılaştığı 12'sinin (%6.7) HBsAg (+) hasta, 59'unun (%32.9) hem anti-HBs, hem anti-HBc(total) (+) hasta, 4'ünün (%2.2) sadece anti-HBc(total) (+) olduğu saptanırken, 6'sında (%3.3) anti-HCV seropozitifliği saptandı. Seropozitivite ile predispozan faktörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Seropozitif hastaların %1'inde transaminaz yüksekliği görüldü. Diabetes mellituslu hastalarda hepatit C ile karşılaşma oranının hepatit B'ye göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Bunun nedenini açıklayabilecek epidemiyolojik faktör veya klinik bulgu tespit edilemedi.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, hepatit B enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu

Summary

In this study, we investigated the relationship between diabetes mellitus and hepatitis B and hepatitis C infections. We used a sample of 179 patients diagnosed with type I and type II diabetes mellitus, together with a control group of 414 healthy donors. All cases were tested for HBsAg, anti-HBc(total), anti-HBs and anti-HCV antibodies. In addition, the patients were asked for liver function tests and predisposing factors. The factors investigated were (i) time since the diagnosis of diabetes mellitus, (ii) drugs used for regulation, (iii) whether insulin had been used and for how long, and (iv) histories for alcohol intake, transfusions, blood and blood products transfusions, operations, accidents and jaundice. We found that 75 of 179 patients (41.9%) had been exposed to the hepatitis B virus and 6 (3.3%) patients had anti-HCV seropositivity. There were 12 (6.7%) HBsAg (+), 59 (32.9%) both anti-HBs and anti-HBc(total) (+), 4 (2.2%) only anti-HBc (total) (+) patients. We did not find a statistically significant relationship between the predisposing factors and seropositivity. Examination of liver function tests showed that 1% of the seropositive patients displayed high transaminase values. We observed that the ratio of being exposed to hepatitis C was higher than hepatitis B in diabetic patients. There is no clinical evidence or epidemiological factor to explain this observation.

Key Words: Diabetes mellitus, hepatitis B infection, hepatitis C infection

Hepatit B ve hepatit C virüsleri en sık rastlanan akut viral hepatit etkenleri olmalarının yanı sıra, yüksek oranda kronikleşmeleri, siroz ve hepatosellüler kanser gibi ağır tablolara yol açmaları ve bulaşma yollarının da benzer olmaları ile bilinen diğer viral

hepatit etkenlerinden ayrılmaktadır. Diabetes mellitus(DM) sistemik, kronik bir metabolizma hastalığı olup sinsi komplikasyonlarla seyretmektedir. Komplikasyonlar aşikar hale geldikten sonra semptomatik destek dışında bir tedavi yapılamamaktadır. Hastalığın immün siste-

* Bu çalışma 27-29 Mayıs 1999 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

1) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanı.

2) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Uzmanı.

3) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Dahiliye Uzmanı.

4) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği Şef Muavini, Dahiliye Uzmanı, Doç. Dr.

5) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği Şefi, Dahiliye Uzmanı.

mi de olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu hastalarda bakteriyüri, piyelonefrit, perinefritik apse, mantar enfeksiyonları, stafilokok enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, habis eksternal otit, tüberküloz, nekrotizan sellülit gibi enfeksiyonlar sık olarak görülmektedir. Daha önceden yapılmış çalışmalarda B ve C hepatitleri ile diyabet arasındaki ilişki normal popülasyondan daha yüksek bulunmuş olup¹⁻⁶ bu çalışmada seropozitifliğin çeşitli predispozan faktörler ile ilişkisi de değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde tip I ve tip II diabetes mellitus tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalardan 179 tanesi alındı. Hastalar diyabet tanısından sonraki süre, kan şekeri düzenlenmesi için kullandığı oral antidiyabetik ilaç (OAD), insülin kullanıp kullanmadığı ve kullanım süresi ile alkol, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, cerrahi operasyon, trafik kazası ve geçirilmiş sarılık anamnezi açısından sorgulandılar. Kan örnekleri rutin tetkiklerle beraber alındı. Alınan örneklerin serumları ayrılarak buzdolabında saklandı ve 10 gün içinde 3. kuşak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Serum örneklerinde HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total) ve anti-HCV pozitifliği araştırıldı. Anti-HBc (total) ve Anti-HBs incelemesinde Abbott firmasına ait Imx cihazı ile çalışıldı. HBsAg ve anti-HCV incelemesinde Organon Teknika firmasına ait Tek time (microwell system) cihazı ile çalışıldı. Her iki cihaz da mikroelisa yöntemi ile çalışmaktadır. Kontrol grubu olarak alınan 414 sağlıklı donörde de aynı yöntemler kullanılarak HBsAg, anti-HBs, anti-HBc(total) ve anti-HCV test edildi.

İstatistiksel analiz için ki kare (χ^2) testi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların 125'i kadın (yaş ortalaması: 58.2), 54'ü erkek (yaş ortalaması: 56.1) olup ortalama yaşları 57.5 idi. 3 hastada (%1.67) transaminazlar yüksekti. Hastaların %57'si OAD, %43'ü insülin ile tedavi edilmekte idi. 8 (%4.5) hasta hem insülin, hem OAD kullanıyordu. Ortalama diyabet süresi insülin kullananlarda 11.3 yıl, OAD kullananlarda 7.1 yıldır. DM'lu hastaların demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

179 DM'lu hastanın 75'inin (%41.9) hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu tespit edildi. Anti-HBc (total) pozitifliği %35.1 bulundu. Anti-HCV antikorunun araştırıldığı 148 hastanın 6'sında (%3.3) pozitiflik tespit edildi. Transfüzyon hikayesi olan bir hasta kapsam dışı bırakıldığında pozitiflik oranı %2.7 olmaktadır. Kontrol grubunda ise 414 kişinin 140'ının (%33.8) hepatit B virüsü

Tablo 1
Diabetes mellituslu hastaların tedavi gruplarına göre özellikleri

	İnsülin kullananlar (%)	OAD kullananlar (%)
Hasta sayısı	77 (%43)	102 (% 57)
Yaş (ortalama)	18-80 yıl (54.6)	25-84 yıl (59.8)
Erkek	19 (%10.6)	35 (%19.6)
Kadın	58 (%32.4)	67 (%37.4)
DM olma süresi (ortalama)	0-34 yıl (11.3)	0.1-21 yıl (7.1)
HBsAg pozitifliği	4 (%2.2)	8 (%4.3)
Anti-HBs ve Anti-HBc (total) pozitifliği	29 (%16.2)	34 (%19.0)
Anti-HCV pozitifliği	2 (%1.1)	4 (%2.2)
İnsülinle tedavi süresi (ortalama)	0.1-18 yıl(3.09)	-
OAD kullanım süresi (ortalama)	-	0-21 yıl (7.1)

ile karşılaştığı ve 3'ünün (%0.7) anti-HCV pozitif olduğu tespit edildi.

Hepatit seropozitivitesi yönünden hasta grubu inceleneince, HBsAg pozitif olan 12 (%6.7) hastanın 4'ünün (%2.2) insülin kullandığı, 8'inin (%4.3) OAD kullandığı; anti-HBs ve anti-HBc(total) pozitif olan 59 (%32.9) hastanın 27'sinin (%15.1) insülin kullandığı, 32'sinin (%17.8) OAD kullandığı, sadece anti-HBc(total) pozitif olan 4 (%2.2) hastanın 2'sinin (%1.1) insülin kullandığı, 2'sinin (%1.1) OAD kullandığı görülmüştür. Anti-HCV pozitif bulunan 6 (%3.3) hastanın 2'sinin (%1.1) insülin kullandığı, 4'ünün (%2.2) OAD kullandığı görülmüştür. Anti-HCV pozitif bulunan hastalardan bir tanesinde kan transfüzyonu anamnezi mevcut olup bu hasta OAD kullanmaktadır.

Tartışma

Literatürde kronik karaciğer hastalıkları ve bu zeminde gelişen glikoz tolerans bozukluğu hakkında çok sayıda araştırma vardır. Buna karşın karaciğer hastalığı ve DM arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışma sayısı çok daha azdır.

Hepatit B virüsü(HBV)'nün dört ana bulaşma yolu vardır. Perkütan bulaşma en önemli bulaşma yollarından birisidir. Virüsün perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi, yapay solunum cihazı gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır. Ayrıca kanla bulaşmışlığına bağlı olarak havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir. Kan ve kan ürünleri dışında semen, tükürük, idrar, feçes,

ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, beyin omurilik sıvısı ve kordon kanında da virüs varlığı (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) gösterilmiştir.⁷ Eşcinsel temas, HBV için en riskli seksüel bulaşma yoludur. Genital sekresyonlar kandan daha az virüs içerirler; ancak heteroseksüel temas da bulaşmaya neden olur.

Hepatit C virüsü (HCV)'nün de en yaygın bulaşma şekli parenteral yoldur. Direkt temas olasılığının yüksek olması nedeni ile sağlık çalışanları için HCV oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Bulaşma genellikle enfekte hastada kullanılan kontamine iğnenin sağlık çalışanının cildine batması sonucu olmaktadır. Sağlık çalışanları kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-HCV prevalansına sahiptirler(8). Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile HCV bulaşma riski transfüzyon öncesi tarama testlerinin zorunlu hale getirilmesinden sonra oldukça azalmıştır. HCV enfeksiyonu hastanede yatış sırasında kişiden kişiye bulaşabilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında da HCV seropozitifliği ile önceden kan transfüzyonu uygulanmış olması ve hemodiyaliz süresi arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir.⁸ HCV enfeksiyonunda cinsel yolla bulaşmanın önemi tartışmalıdır. Ancak HCV'nün anneden yeni doğana vertikal geçişi mümkündür. Bu geçiş HBV'ne oranla daha düşüktür. HBV gibi HCV'nün de aile içi bulaşması söz konusudur. İndeks hasta ile temas süresi ve bulaşma riski arasında bir paralellik vardır. Ülkemizde bildirilen aile içi bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir.⁸ Bütün bunların yanı sıra HCV enfeksiyonu riskini artıran diğer faktörler arasında majör cerrahi girişim öyküsü, atılmayan iğne kullanımı, tüberküloz öyküsü ve uzun süreli hospitalizasyon bilinmektedir.⁸

Bizim çalışmamızdaki anti-HCV seropozitif hastalarda belirtilen risk faktörleri tespit edilememiştir.

HBV enfeksiyonunun çok değişken bir klinik spektruma sahip olduğu bilinir. HBV'ne karşı konağın spesifik immün yanıtının, hem ortaya çıkan klinik patolojinin, hem de virüsten kurtulmanın temel nedeni olduğu kabul edilir.⁹

Diyabetik hastalarda mikrovasküler dolaşımdaki anormallikler nedeni ile doku perfüzyonunun bozulduğu bilinmekle birlikte, bu anormalliklerin enfeksiyonun oluşumuna veya tedaviye cevabın azalmasına yol açma nedenleri sezgilerle açıklanabilmektedir. Diyabetik hastalardaki lökositlerin kapiller endotelinde hasara yol açtığı tahmin edilmektedir.¹⁰ Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalardaki polimorfonükleer lökositlerin (PNL) enflamasyon alanına doğru olan hareketlerinin sağlıklı insanlardakine göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Fagositoz ile ilgili yapılan çalışmalarda da, diyabetik hasta-

lardaki fagositoz oranının daha düşük olduğu ve kan şekeri düzeyi normale yaklaştıkça bu oranın arttığı, ancak gene de sağlıklı insanlar düzeyine çıkmadığı gösterilmiştir.^{13,14} Lökositlerin yapışması (adherens) ile ilgili çalışmalarda da dayanıklılıkta azalma görülmüş ve kan şekerinin düzenlenmesi ile kısmen düzelme gözlenmiştir.¹⁵

Bütün bu anormalliklere bağlı olarak diyabetik kişiler enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmektedirler. Diyabetik hastalarda semptomatik/aseptomatik bakteriüri, pyelonefrit, renal papiller nekroz, böbrek yetersizliği, perrinefritik apse, oral ve genitoüriner sistemin mantar hastalıkları, Stafilococcus aureus enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan fassiitis, nekrotizan selülit, tüberküloz gibi hastalıklar daha sık görülmektedir. Mükormikoz, malign eksternal otit, amfizematöz pyelonefrit ile amfizematöz kolesistit hastalıklarının ise diabet ile yüksek oranda bağlantılı olduğu bilinmektedir.¹⁶

Bu teorik bilgilerin ışığında birçok araştırmacı DM ile viral hepatitler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir.

Wismans ve arkadaşları insüline bağımlı diabet-tip I diabet (IDDM)'lu 22 hastada yaptıkları araştırmada bir rekombinant hepatit B aşısının üç doz uygulanmasından sonra elde edilen anti-HBs seviyelerini incelemişler ve 8 hastada aşırı yetersiz cevap oluştuğu (p < 0.05), oluşan ortalama immün yanıt düzeyinde de (IDDM'lu grupta 1377 IU/L iken kontrol grubunda 9060 IU/L) anlamlı farklılık olduğunu bulmuşlardır.¹⁷

Fıçıoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları diyabetik hastaların hepatit B aşısına verdikleri immün yanıtla ilgili bir başka araştırmada da 23 IDDM'lu hasta araştırmaya alınmış ve birer ay ara ile üç doz aşı yapılmıştır. Anti-HBs seviyeleri anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (p < 0.001). Sağlıklı kontrol grubunda %100 korunma sağlanmışken, diyabetli gruptan 11 (%45.8) kişide anti-HBs seviyesi 10 mIU/ml değerinin altında bulunmuştur.¹

Douvin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM'lu hastalarda hepatit B aşısı ile oluşan immün yanıt araştırılmış ve IDDM'li hastalardaki immün yanıtın NIDDM'li (insüline bağımlı olmayan Tip II diabet) hastalardan daha yüksek olmaya eğilimli olduğu bulunmuştur (p = 0.06).¹⁸

Helcl tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik hastalarda akut viral hepatit B enfeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğu, HBsAg ve antiHBs pozitifliği prevalansının daha yüksek olduğu ve diyabetik hastalardaki akut hepatit vakalarının daha sık kronikleştiği bulunmuştur.²

Normal popülasyonlarda HbsAg pozitifliği düşük endemite bölgelerinde %2'nin altında, orta endemite

bölgelerinde %2-10, yüksek endemisite bölgelerinde %10'un üzerinde saptanmıştır.⁷ Bizim çalışmamızda hepatit B seroprevalansı %41.9 bulunmuştur. Bu oran Türkiye gibi orta endemisite bölgelerinde %20-60 olarak bildirilmektedir.⁷

Gray ve arkadaşları, çoğunluğu tip II DM olan karaciğer fonksiyon testleri yüksek hastalarda viral hepatit belirleyicilerine bakmışlar ve anti-HCV pozitifliğinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.¹⁹

Özyılkan ve arkadaşları, DM'lu hasta popülasyonu üzerinde yaptıkları prevalans çalışmasında, anti-HCV pozitifliğini %8 gibi normal popülasyona göre belirgin biçimde yüksek bulmuşlardır.²⁰

Simo ve arkadaşları, DM'lu hastaları sağlıklı kan donörleri ile karşılaştırmışlar, DM'lu vakalarda HCV prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar ve anti-HCV' si pozitif olan DM'luların çoğunluğunun da karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olduğunu belirtmişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir bozukluk saptanmamıştır.

Kurt ve arkadaşlarının 133 DM'lu hasta ile yaptığı bir araştırmada da anti-HCV seropozitivitesi %6.8 gibi belirgin oranda yüksek bulunmuştur.⁶

Oysa bizim çalışmamızda anti-HCV seropozitivitesi %3.3 bulunmuştur.

Bu çalışmada DM tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan 179 hastanın 12'sinde HBsAg pozitifliği, 63'ünde anti-HBs ve anti-HBc (total) pozitifliği olmak üzere toplam 75 (%41.9) hastanın hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu tespit edilmiştir. Bu oran, değişik çalışmalar sonucunda ortaya konan Türkiye'deki hepatit B seropozitifliği ve Türkiye ortalaması ile benzer sonuçlar aldığımız kontrol grubumuzdaki orandan (%33.8) yüksek bulunmuştur (p < 0.10). Ancak bulduğumuz oran daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına göre daha düşüktür.

Bizim çalışmamızda HBsAg seropozitifliği oranının önceki çalışmalara göre düşüklüğünün nedeni son yıllarda hepatit B virüsüne karşı geliştirilmiş olan aşının daha yaygın olarak kullanılması sonucu bağışıklık oranının artmış olmasıyla açıklanabilir. Ancak DM'lu hastalardaki immün yanıtın daha düşük olabileceği unutulmamalı ve anti-HBs seviyeleri araştırılarak gerekli vakalarda ilave aşı dozu yapılmalıdır.

Anti-HCV seropozitifliği bizim hastalarımızın 6'sında (%3.3) tespit edildi. Bu hastaların biri kan transfüzyonu öyküsü nedeniyle kapsam dışı bırakıldığında bulunan pozitiflik oranı %2.7 olup kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p < 0.02). Kontrol grubunun pozitivite oranı (%0.7) Türkiye ortalamaları ile benzerlik göstermektedir.

HBsAg pozitifliği gösteren 12 vakanın 4'ü insülin kullanmakta iken 8'i OAD ile tedavi olmaktadır. Anti-HBs pozitif olan 63 vakanın 29'u insülin kullanmakta iken 34'ü OAD kullanmaktadır. Oral antidiyabetik ile tedavi olan hastalarda hepatit B virüsü ile karşılaşma oranı insülin kullananlara göre daha yüksek gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildir (p > 0.5). Bu da insülin kullanımının bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Benzer yükseklik anti-HCV pozitifliğinde de göze çarpmakta (insülin kullananlarda 2 anti-HCV pozitif hasta varken, OAD kullananlarda 4 pozitif hasta vardır) ise de istatistiksel olarak anlamlı değildir (p > 0.5).

Anti-HCV pozitif olan hastalarımızın yaşları 50 ile 70 arasında değişmektedir. Bu, anti-HCV seropozitifliğinin yaş ilerledikçe arttığını düşündürmektedir. Anti-HCV pozitif hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktur.

Sonuçlarımız ve diğer çalışmaların sonuçları DM ile kronik viral hepatitler ve özellikle hepatit C arasındaki bağlantıyı açıklayabilecek daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Fıçırcıoğlu C, Mikla S, Midilli K ve ark. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin-dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37(6): 687-90.
2. Helcl J. Diabetes and viral hepatitis B. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1992; 41(3): 166-8.
3. Özyılkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection (letter). *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1480-1.
4. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C ve ark. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20(6-7): 544-8.
5. Simo R, Hernandez C, Genesca J ve ark. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19(9): 998-1000.
6. Kurt H, Iğın Ş, Çorapçıoğlu D ve ark. Diabetes mellitus'ta hepatit C virüsü enfeksiyonu prevalansı. *Türk Diabet Yıllığı* 1997-1998;13: 12-6.
7. Taşyaran M. Hepatit B epidemiolojisi. *Viral Hepatit 98'de*. Ed. Kılıçturgay K. 1. baskı. İstanbul, 1998; 94-100.
8. Akkız H. HCV enfeksiyonu epidemiolojisi. *Viral Hepatit 98'de*. Ed. Kılıçturgay K. 1. baskı. İstanbul, 1998; 148-61.
9. Chisari FV, Ferari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60.
10. Williamson JR, Tilton RG, Chang K, Kilo C. Basement membrane abnormalities in diabetes mellitus: relationship to clinical microangiopathy. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 339-70.
11. Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284: 621-7.
12. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. *Diabetes* 1976; 25: 880-3.
13. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.
14. Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Lab Med* 1975; 85: 26-33.

15. **Andersen B, goldsmith GH, Spagnuolo PJ.** Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus: the role of cellular plasma factors. *J Lab Clin Med* 1980; 111: 275-85.
16. **Sentochnik D, Eliopoulos G.** Infection and diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*'ta. Ed. Kahn CR, Weir GC. 13. baskı. Leo and Febiger, Philadelphia 1994; 867-89.
17. **Wismans PJ, van Hattum J, de Gast GC ve ark.** A prospective study of invitro anti-HBs producing B cells (spot ELISA) following primary and supplementary vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin-dependent diabetic patients and matched controls. *Journal of Medical Virology* 1991; 35: 216-22.
18. **Douvin C, Simon D, Charles MA ve ark.** Hepatitis B vaccination in diabetic patients. Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre-S2 antigen. *Diabetes Care* 1997; 20(2): 148-51.
19. **Gray H, Wreighitt T, Stratton IM ve ark.** High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12(3): 244-9.
20. **Özyılkan E, Erbas T, Şimşek H ve ark.** Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine* 1994; 235(3): 283-4.

Geliş tarihi: 18.09.2000

Kabul tarihi: 09.01.2001

İletişim adresi:

Ekrem Orbay

Bağdat Cad. Kaptan Sk. Atmaca Apt. No. 6 D.2

81530 Maltepe/İSTANBUL

Tel: (0216) 305 37 57 (Ev) (0532) 383 90 77 (GSM)