

الاستجابة المناعية تجاه لقاح التهاب الكبد B لدى

الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول

الدكتور وليد خدام

كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص

يعطى لقاح التهاب الكبد الفيروسي B (HBV) بشكل روتيني للأطفال. يمكن أن يعاني الأطفال المصابون بالداء السكري من عوز مناعي، ويعتقد أن الاستجابة المناعية للقاحات تكون منخفضة لدى المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول، بما في ذلك لقاح التهاب الكبد B.

المواد والطرائق: شملت الدراسة 160 طفلاً تلقوا لقاح التهاب الكبد B، موزعين على مجموعتين، مجموعة مرضى T1DM (80) ومجموعة الأصحاء (80). تمت معايرة الأضداد HBs-Ab لدى جميع الأطفال، وتم تسجيل مدة الإصابة السكري، ومستوى الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) عند مجموعة مرضى T1DM.

النتائج: بلغ متوسط العمر في مجموعة المرضى 9.22 ± 1.8 سنة، 32 منهم (40%) ذكور، و 48 (60%) إناث. لم يكن هناك فروقات معنوية بين مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء بالنسبة للجنس. بينت الدراسة أن 44 (55%) من مجموعة مرضى T1DM لم يكن لديهم مستوى واقٍ كافٍ من الأضداد، وكان الفرق في مستوى الأضداد بين المرضى والأصحاء ذا دلالة ($p < 0.005$).

الخلاصة: الأطفال المصابون بالداء السكري من النمط الأول لم يكن لديهم مستوى كافياً من الأضداد HBS-Ab بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء، ويمكن التوصية بإعطاء جرعة داعمة من اللقاح للحصول على مستوى كافٍ من الحماية.

الكلمات المفتاحية: الاستجابة المناعية، لقاح التهاب الكبد B، الداء السكري من النمط

الأول

Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Background: hepatitis B vaccination is routinely recommended for children. patients with diabetes mellitus have a compromised immune system, and It has been suggested that T1DM patiens had inadequate immunological response to vaccines, including hepatitis B virus vaccine.

The aim of this study was to investigate the immunological response against hepatitis B vaccine among children with type 1 diabetes mellitus.

Patients and Methods: A total of 160 children who had been vaccinated against hepatitis B were included. The enrolled children were divided into healthy (n = 80) and T1DM (n = 80). HBs-Ab were evaluated in all children. In addition, the duration of diabetes mellitus (DM) and levels of glycated hemoglobin (HbA1c) were measured in T1DM children.

Results: The mean age of the T1DM children was 9.22 ± 1.8 years; 32 (40 %) were males and 48 (60 %) were females. There were no significant differences between the healthy and T1DM children with respect to gender. Among the T1DM children, 44 (55 %) did not have protective HBs-Ab levels. The difference in HBs-Ab concentration between healthy and diabetic children was significant ($p < 0.007$).

Conclusion: Children with T1DM do not have sufficient HBs-Ab level of HBV vaccine seroprotection when compared to the healthy group. A booster dose may be recommended for optimum seroprotection.

Keywords: Immune Response; Hepatitis B Vaccine; Type-1 Diabetes Mellitus.

1- المقدمة:

يمثل التهاب الكبد B مشكلة صحية عالمية مهمة، ويمكن أن يسبب إصابات كبدية حادة ومزمنة، وتقدر منظمة الصحة العالمية WHO عدد المعرضين للإصابة بحوالي 2 بليون شخص، حوالي 240 مليون منهم هم حملة مزمنون⁽¹⁾. وتقدر نسبة المصابين بالفيروس في سورية ب 4.2 %^(2, 3)، وتشير تقديرات WHO إلى 1.43 مليون وفاة سنوياً عالمياً بسبب مضاعفات المرض كتشمع وسرطان الكبد⁽⁴⁾.

تنتقل العدوى بالفيروس عن طريق التماس مع الدم الملوث وسوائل الجسم الأخرى مثل اللعاب والسوائل الحيفية والمهبلية والمنوية، كما في إعادة استخدام الإبر والمحاقن والأدوات الحادة الملوثة في سياق الممارسات الطبية والجراحية والعمليات الخاصة بطب الأسنان أو عن طريق الوشم أو استخدام أدوات الحلاقة وما إلى ذلك، أو عن طريق تعاطي المخدرات بالحقن^(5, 6, 7, 8, 9). كما يمكن أن تنتقل العدوى عن طريق ممارسة الجنس مع شريك مصاب، وكذلك من الأم إلى الطفل أثناء الولادة^(10,11).

تؤدي العدوى بالتهاب الكبد B المكتسبة بعد البلوغ إلى الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن في أقل من 50% من الحالات، فيما تؤدي العدوى في مرحلة الرضاعة والطفولة المبكرة إلى الإصابة بالتهاب الكبد المزمن في 95% من الحالات. ويمكن أن يبقى فيروس التهاب الكبد B معدياً خارج الجسم لمدة 7 أيام على الأقل. تتراوح فترة الحضانه بين 30 يوماً و180 يوماً (وسطياً 75 يوماً)، ويمكن الكشف عن الفيروس خلال فترة تتراوح بين 30 يوماً و60 يوماً بعد الإصابة بالعدوى.

يعدّ اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B ركيزة الوقاية من هذا المرض، وهو لقاح مأمون وناجح يقي من الإصابة بنسبة 98-100%. وتوصي منظمة الصحة العالمية بأن يتلقى جميع الرضع جرعة من اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B في أسرع وقت ممكن بعد الولادة،

وبفضل أن تُعطى هذه الجرعة في غضون 24 ساعة، ثم جرعتان أو ثلاث جرعات من اللقاح على أن تفصل بين هذه الجرعات أربعة أسابيع على الأقل. (12,13)

سجل اللقاح نتائج ممتازة من حيث المأمونية والنجاعة. ووفقاً لأحدث تقديرات منظمة الصحة العالمية، انخفضت عالمياً نسبة الأطفال دون سن الخامسة المصابين بالعدوى بفيروس التهاب الكبد B المزمن إلى أقل من 1% في عام 2019 بعد أن كانت تناهز 5% في حقبة ما قبل اللقاح التي تمتد من الثمانينات إلى أوائل القرن الحادي والعشرين (5).

في سورية، أُدرج لقاح التهاب الكبد B في بداية التسعينيات ضمن برنامج التلقيح الوطني وفقاً لنظام يعتمد على ثلاث جرعات تعطى بعد الولادة وفي الشهر الثالث وفي الشهر السابع (14).

تحفز السلسلة الكاملة لجرعات اللقاح مستويات الأضداد الواقية لدى أكثر من 95% من الرضع والأطفال والشباب البالغين. وتدوم الوقاية المكتسبة لفترة لا تقل عن 20 عاماً وتستمر طيلة الحياة على الأرجح. لذا لا توصي المنظمة بإعطاء جرعات معززة من اللقاح للأشخاص الذين استكملوا جرعات اللقاح الثلاث (5).

كان تكثيف استخدام اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B في جميع أنحاء العالم على مدى العقدين الماضيين إنجازاً كبيراً في مجال الصحة العامة، مما ساهم في انخفاض حالات العدوى بفيروس التهاب الكبد B لدى الأطفال. ومع ذلك، يمكن أن تتأثر الاستجابة المناعية للتطعيم ضد التهاب الكبد B بعدة عوامل (15,16).

تعتمد الاستجابة المناعية للقاح HBV بشكل أساسي على الخلايا التائية، وتُعزى الحماية المناعية المستمرة التي يسببها اللقاح إلى الحفاظ على الذاكرة المناعية من خلال التطوير والتمايز الانتقائي لسلاسل من الخلايا اللمفاوية B و T نوعية للمستضد الفيروسي (17).

يرتبط عدم الاستجابة للقاح HBV بالتغير في وظيفة الخلايا التائية، وخاصة الإنترلوكينات المرتبطة بوظيفة اللمفاويات التائية مثل Interleukin-18 و Interferon- γ ، وقد أظهرت هذه السيتوكينات تغيرات متكررة لدى الأطفال المصابين بأمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك الداء السكري من النمط الأول T1DM (18,19,20). يشاهد الداء السكري من النوع الأول [T1DM] لدى الأطفال Simmons KM (21)، حيث أشارت التقديرات في عام 2017 إلى أنه تم تشخيص أكثر من مليون طفل مصاب بـ T1DM في العالم، ومن المتوقع أن تزداد هذه الحصيلة (22). وتترافق الإصابة بـ T1DM بزيادة معدلات الإصابة بالانتانات (23)، والمرضى الذين يعانون من T1DM هم أكثر عرضة للإصابة بفيروس التهاب الكبد B مقارنة بالأصحاء (24).

للداء السكري من النمط الأول تأثيرات مهمة على جهاز المناعة، بما في ذلك الاستجابات الخلوية والخلوية، مما يؤدي إلى استجابة مناعية أضعف للقاحات (25). يرتبط T1DM بالعديد من الشذوذات المناعية، مما يثير المخاوف بشأن المناعة طويلة المدى للقاح (26,27)، ففيما يتعلق بالاستجابة المناعية الخلوية، يترافق T1DM بالعديد من الاضطرابات في عدد ووظيفة الخلايا التائية، كإنخفاض النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية CD4 / CD8، وانخفاض تشكل أو تمايز الخلايا الليمفاوية، وخلل في إنتاج الإنترلوكين 2 (28). تشمل العيوب الأخرى المبلغ عنها انخفاض استجابة الخلايا التائية الأولية، وكبت الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة 1 [Th1]، وانخفاض إفراز السيتوكينات (25).

هدفت هذه الدراسة إلى تحري الاستجابة المناعية لدى الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM بعد تلقي لقاح التهاب الكبد B من خلال قياس مستوى الأضداد في أمصال دم المرضى.

مواد وطرائق البحث **Materials and methods**:

شملت الدراسة 160 طفلاً ممن تلقوا لقاح التهاب الكبد B بجرعاته الثلاث النظامية الكاملة 1، 2، 6 خلال السنة الأولى من العمر. المجموعة الأولى من عينات الدراسة هي مجموعة المرضى، وتضم 80 طفلاً مصابين بالداء السكري من النمط الأول، تراوحت أعمارهم بين 8 و 12 سنة، منهم 32 ذكور و 48 إناث. المجموعة الثانية هي مجموعة الشاهد (الكونترول) وتضم 80 طفلاً من غير المصابين بالسكري، تم اختيارهم بشكل قريب من مجموعة المرضى من حيث الشريحة العمرية وتوزع الجنس.

تم استبعاد الأطفال المصابين بالتهاب الكبد B (HBS-Ag إيجابي) أو المولودين للأمهات مصابات بالتهاب الكبد B، أو المصابين بأحد أمراض المناعة الذاتية أو المعالجين بأدوية مثبطة للمناعة.

أخذ 3-5 مل دم من كل من مرضى الدراسة، وُزعت العينة في أنبوبيين، الأول بدون مانع تخثر للحصول على المصل لمعايرة HBS-Ab، والثاني مع EDTA كمانع تخثر لمعايرة HbA1c على الدم الكامل. وثُقلت أنابيب العينات التي بدون مانع تخثر بسرعة 3500 rpm لمدة 10 دقائق، وحُفظ المصل في الثلاجة لحين الاستخدام.

تمت معايرة أصداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBS-Ab) بطريقة ELISA، لتقييم الاستجابة المناعية للقاح، واعتبر عيار الأصداد 10 mIU/mL أو أكثر دالاً على الاستجابة المناعية.

تم قياس الخضاب الغلوكوزي HbA1c لدى مجموعة المرضى لتحري ضبط السكر، واعتبر الرقم %7.5 أو أكثر مؤشراً للسكري غير المضبوط.

أُجريت الاختبارات في مخبر الأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة البعث، وفي مخبر نقابة أطباء حمص.

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS 24 ، واعتبرت القيم عند عتبة الدلالة ($P \text{ value} < 0.05$) ذات فروق معنوية.

النتائج Results:

شملت الدراسة 160 طفلاً ممن تلقوا لقاح التهاب الكبد B، (80 مريضى داء سكري نمط أول، و 80 أصحاء). كان متوسط العمر لدى مجموعة المرضى 9.22 ± 1.8 سنة، و 9.78 ± 1.92 سنة لدى مجموعة الأصحاء (المجموعة الضابطة). شملت مجموعة المرضى 32 (40 %) ذكوراً، و 48 (60 %) إناثاً، في حين كان عدد الذكور 40 (50 %)، والإناث الذكور 40 (50 %) في مجموعة الأصحاء (الشاهد).

تراوحت مدة الإصابة بالسكري من النمط الأول لدى مجموعة المرضى بين 1 و 4 سنوات (المتوسط 2.44 ± 1.88). وكان معدل الخضاب الغلوكوزي HbA1c أعلى من 7.5% لدى 66% من المرضى، مما يشير إلى قلة ضبط سكر الدم لدى هذه الشريحة، (الجدول 1).

الجدول (1): توزيع مرضى الدراسة حسب العمر والجنس و مدة الإصابة بالسكري ونسبة

HbA1c

P Value	مجموعة الكونترول (N=80)	مجموعة المرضى (N=80)	
0.58	9.78 ± 1.92	9.22 ± 1.8	متوسط العمر (سنوات)
0.66	40 (50 %)	32 (40 %)	ذكور
	40 (50 %)	48 (60 %)	إناث
-	-	1 - 4 المتوسط 2.44 ± 1.88	مدة الإصابة بالسكري (سنوات)

-	-	< 7.5 : 14 ≥ 7.5 : 66	HbA1c (%)
---	---	--------------------------	-----------

أظهر عيار مستوى الأضداد HBs-Ab أن 44 (55 %) من مجموعة المرضى كانوا غير مستجيبين للقاح (HBs-Ab < 10 mIU/mL) ، مقابل 19 (23.75 %) من مجموعة الأصحاء (الجدول 2).

الجدول (2): توزع مرضى الدراسة حسب الاستجابة المناعية للقاح

P Value	مجموعة الكونترول (N=80)	مجموعة المرضى (N=80)	
0.007	19 (23.75 %)	44 (55 %)	عدم استجابة HBs-Ab < 10 mIU/mL
	61 (76.25 %)	36 (45 %)	استجابة HBs-Ab ≥ 10 mIU/mL

كما أُجريت دراسة العلاقة بين مستوى الأضداد (الاستجابة المناعية للقاح) وجنس المريض لدى مجموعة المرضى، وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية (P=0.69) في العلاقة بين جنس المريض وحدوث الاستجابة المناعية أو عدم الاستجابة (الجدول 3).

الجدول (3): العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح وجنس المريض في مجموعة المرضى

P Value	استجابة	عدم استجابة	
	HBs-Ab \geq 10 mIU/mL (N=36)	HBs-Ab < 10 mIU/mL (N=44)	
0.69	15 (41.66 %)	20 (45.45 %)	ذكور
	21 (58.34 %)	24 (54.55 %)	إناث

عند دراسة العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة المرضى، أظهرت الدراسة عدم استجابة للقاح (HBs-Ab < 10 mIU/mL) لدى 6 من أصل 14 (42.85 %) من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c أقل من 7.5%، ولدی 38 من أصل 66 (57.57 %) من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c \geq 7.5 (الجدول 4).

الجدول (4): العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة

المرضى

P Value	استجابة	عدم استجابة	
	HBs-Ab \geq 10 mIU/mL	HBs-Ab < 10 mIU/mL	
0.21	8 (57.14 %)	6 (42.85 %)	< 7.5 % : (N=14)
	28 (42.42 %)	38 (57.57 %)	\geq 7.5 % : (N=66)

المناقشة Discussion:

بلغ متوسط العمر لدى مجموعة المرضى (الأطفال الصابين بالداء السكري من النمط الأول) 9.22 سنة، و 9.78 سنة لدى مجموعة الأصحاء، وهذا ما يتفق مع دراسات عديدة أجريت لنفس الغرض^(29, 30). في المقابل، واشتملت العديد من الدراسات الأخرى على أطفال أكبر سناً نسبياً^(15,31,32).

عند دراسة العلاقة بين مستوى الأضداد (الاستجابة المناعية للقاح) وجنس المريض لدى مجموعة المرضى، شملت مجموعة المرضى في دراستنا 32 (40 % ذكوراً، و 48 (60 % إناثاً، في حين كان عدد الذكور 40 (50 %، والإناث الذكور 40 (50 % في مجموعة الأصحاء (الضابطة)، وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية ($P=0.69$) في العلاقة بين جنس المريض وحدوث الاستجابة المناعية أو عدم الاستجابة، وهذا يتوافق مع نتائج دراسة Yazdanpanah في إيران⁽³³⁾، في حين لم تتوافق نتائجنا مع دراسات أخرى كان فيها عيار الأضداد HBs-Ab أعلى عند الذكور منه عند الإناث^(34, 35)، وبخلاف ذلك كان فيها عيار الأضداد HBs-Ab أعلى عند الإناث في دراسة Chan, P وزملائه⁽³⁶⁾.

عند دراسة العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة المرضى، أظهرت دراستنا عدم ظهور استجابة مناعية للقاح ($HBs-Ab < 10$ mIU/mL) لدى 42.85 % من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c أقل من 7.5%، ولدى 57.57 % من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c ≥ 7.5 ، مما يعني عدم وجود ارتباط مهم بين مستويات HbA1c وعيار الأضداد HBs-Ab. تتفق هذه النتائج مع عدة دراسات سابقة أظهرت عدم وجود ارتباط كبير بين مستويات HbA1c والاستجابة المناعية للقاح التهاب الكبد B^(31,32,37,38).

بينت نتائج الدراسة الحالية أن % 55 من الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM لديهم عدم استجابة المناعية تجاه لقاح التهاب الكبد B (HBs-Ab < 10 mIU/mL) مقابل % 23.75 من الأطفال الأصحاء، وتتوافق نتائجنا مع العديد من الدراسات السابقة، التي أشارت إلى أن الأطفال الذين يعانون من T1DM لديهم استجابة أقل للتلقيح ضد التهاب الكبد B، فقد بينت نتائج دراسة Bouter KP وزملائه أن نسبة الاستجابة للقاح لدى السكريين هي % 75 مقابل % 96.9 لدى الأصحاء⁽³⁹⁾ ، وفي دراسة Fiçicioglu C وزملائه % 54.2 لدى السكريين مقابل % 100 لدى الأصحاء⁽⁴⁰⁾، وكذلك في دراسة ليوناردي وزملاؤه التي بينت أن % 41 من الأطفال المصابين بـ T1DM لم يكن لديهم مستويات واقية من الأضداد HBs-Ab ، مقارنة بـ % 16 فقط في الأصحاء⁽³¹⁾. وكذلك وجدت دراسة الرشيدي وزملاؤه أن % 69.8 من الأطفال الذين يعانون من T1DM لم يكن لديهم مستويات واقية من HBs-Ab⁽³²⁾. ووجد أونال وزملاؤه أن % 27.4 من الأطفال الذين يعانون من T1DM لم يكن لديهم مستويات وقائية من HBs-Ab ، والتي كانت أعلى بكثير من مجموعة الأصحاء⁽³⁷⁾.

بالمقابل هناك دراسات لم تظهر فرقاً مهماً في نسبة الاستجابة المناعية، ففي دراسة Dashti AS وزملائه لم يكن لدى % 45.46 من الأطفال الذين يعانون من T1DM مستويات واقية من HBsAb مقارنة بـ % 53 في الأطفال الأصحاء. ومع ذلك ، لم تكن الفروق ذات دلالة إحصائية⁽²⁹⁾. كما أظهرت دراسة Marseglia وزملائه أن هناك استجابة مناسبة للقاح HBV لدى المرضى الذين يعانون من T1DM حيث وجدت مستويات الأضداد الواقية في % 92 من مرضى T1DM وفي % 96 بين الأصحاء⁽³⁸⁾، وخلصت دراسة Schillie وزملائه إلى أن الأطفال والشباب المصابين بمرض السكري لديهم عموماً استجابة مناعية للقاح التهاب الكبد B ، كما هو الحال مع الأشخاص من نفس العمر غير المصابين بالسكري⁽⁸⁾. وأكثر من ذلك، نجد في دراسة Li Volti S

وزملائه أن الاستجابة المناعية كانت بنسبة 100% لدى مرضى السكري وكذلك لدى الأصحاء⁽⁴¹⁾.

يمكن أن تُعزى النتائج المتباينة بين الدراسات ربما إلى التباين في تصميمات الدراسة، ونوع اللقاح، وطريقة معايرة الأضداد، والفواصل الزمني بين التلقيح والاختبار، والاختلافات العرقية والجينية بين السكان الخاضعين للدراسة. وقد يُعزى انخفاض الاستجابة المناعية للأطفال المصابين بـ T1DM للقاح HBV إلى ضعف الاستجابة الخلوية مع إنتاج أضداد أقل فائدة بعد إعطاء لقاح HBV. قد يكون هذا مرتبطاً بانخفاض كمية الخلايا التائية المساعدة والخلل في معالجة المستضد⁽²⁶⁾. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لنمط مستضد كريات الدم البيضاء البشرية [HLA] دور في مستوى الاستجابة المناعية للقاح، حيث أشارت بعض الدراسات إلى أن العديد من مرضى T1DM لديهم أنماط فردية معينة لمستضد كريات الدم البيضاء البشرية [HLA]، مما قد يفسر الاستجابة الضعيفة للقاح التهاب الكبد B لدى مرضى T1DM^(18,31). ومع ذلك، فإن الأهمية السريرية لمستويات HBsAb المنخفضة في T1DM لم يتم تبريرها بشكل واضح.

وعلى العموم، فإن ارتباط تراجع مستوى الأضداد HBsAg بعد اللقاح مع مرور الوقت تمت ملاحظته في دراسات كثيرة^(31,32,42,43,44).

الاستنتاجات: خلُصت الدراسة إلى أن الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM لديهم مستوى منخفض من الحماية المصلية للقاح التهاب الكبد B مقارنةً مع الأصحاء. وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية في العلاقة بين الاستجابة المناعية وكلٍ من جنس المريض ومستويات HbA1c.

REFERENCES

1. Liver EAftSot, "EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection," *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 2, pp. 370–398, 2017.
2. H. Bashour and G. Muhjazi, "Hepatitis B and C in the Syrian Arab Republic: a review," *Eastern Mediterranean Health Journal*, vol. 22, no. 4, pp. 267–273, 2016.
3. W. Yazaji, W. Habbal, and F. Monem, "Seropositivity of hepatitis B and C among Syrian multitransfused patients," *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, vol. 8, no. 1, article e2016046, 2016.
4. WHO, World Hepatitis Day 2018, World Health Organization, 2018, <https://www.who.int/campaigns/world-hepatitisday/2018>.
5. Klonoff, D.C. (2011) Improving the safety of blood glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 5, 1307–1311.
6. Louie, R.F., Lau, M.J., Lee, J.H., Tang, Z. and Kost, G.J. (2005) Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination. *Point of Care: J. Near Patient Test. Technol.* 4, 158–163.
7. Thompson, N.D., Barry, V., Alelis, K., Cui, D. and Perz, J.F. (2010) Evaluation of the potential for bloodborne

- pathogen transmission associated with diabetes care practices in nursing homes and assisted living facilities, Pinellas County. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 914–918.
8. Schaefer, M.K., Jhung, M., Dahl, M., Schillie, S., Simpson, C., Llata, E. et al. (2010) Infection control assessment of ambulatory surgical centers. *JAMA* 303, 2273–2279.
 9. Wise, M.E., Marquez, P., Sharapov, U., Hathaway, S., Katz, K., Tolan, S. et al. (2012) Outbreak of acute hepatitis B virus associated with pediatric care at a psychiatric long-term care facility. *Am. J. Infect. Control* 40, 16–21.
 10. World Health Organization. Fact sheets: Hepatitis B (Updated July 2021).
 11. Luo, Z., Xie, Y., Deng, M., Zhou, X. and Ruan, B. (2011) Prevalence of hepatitis B in the Southeast of China: a population-based study with a large sample size. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, 695–700,
 12. World Health Organization (2017) Hepatitis B Vaccines: WHO Position Paper. 369–392.
 13. Dina Mohamed Ahmed Elsharkawy; Hany Abd Elhady El Khaleegy; Saad Ahmed Mohamed; Gamal Ahmed Mohamed. Seroprotection Status of Hepatitis B Vaccine in

- Children with Type 1 Diabetes Mellitus. International Journal of Medical Arts 2021; 3 [3] July–September: 1748–1753.
14. Yacoub R, Al Ali R, Moukeh G, Lahdo A, Mouhammad Y, Nasser M. Hepatitis B vaccination status and needlestick injuries among healthcare workers in Syria. J Glob Infect Dis. 2010; 2(1):28–34.
15. Hetta HF, Elsherbiny NM, Elouseily EM, Taha SF, Gad EF, Soliman MM, et al. Evaluation of the immune memory response to routine HBV vaccine in Egyptian patients with Type 1 diabetes. Future Virol. 2020 Mar;15[4]:215–22. DOI: 10.2217/fvl-2019-0121.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. Diabetes Care. 2020 Jan; 43 [Suppl 1]: S14– S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
17. Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K, Van Damme P, Kaldor JM. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2018 Jul 1;96 [7]: 484–497. DOI: 10.2471/BLT.17.205153.
18. Mormile R. Hepatitis B virus vaccination failure in celiac disease and type 1 diabetes: what is the truth? Int J

Colorectal Dis. 2016 May;31[5]:1049. DOI: 10.1007/s00384-015-2383-7.

19. Grzegorzewska AE, Wobszal PM, Mostowska A, Jagodzinski PP (2012) Antibodies to hepatitis B virus surface antigen and interleukin 12 and interleukin 18 gene polymorphisms in hemodialysis patients. BMC Nephrol 13: 75.
20. Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, Diatta M, Mendy M, et al. (2008) Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection. PLoS One 3: e1898.
21. Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. World J Diabetes. 2015 Apr 15;6[3]:380-90. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.380.
22. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
23. Calliari LE, Almeida FJ, Noronha RM. Infections in children with diabetes. J Pediatr [Rio J]. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:39-46. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.09.004.

24. Arrelias CCA, Rodrigues FB, Torquato MTDCG, Teixeira CRS, Rodrigues FFL, Zanetti ML. Prevalence of serological markers for hepatitis and potential associated factors in patients with diabetes mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 Nov 29;26: e3085. DOI: 10.1590/1518-8345.2774.3085.
25. Eisenhut M, Chesover A, Misquith R, Nathwani N, Walters A. Antibody Responses to Immunizations in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Nov 4;23[11]:873-877. DOI: 10.1128/CVI.00400-16.
26. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Sep;121[3]:320-327. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.017.
27. Pondé RAA. Expression and detection of HBs-Ab antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol*. 2019 Nov; 164 [11]: 2645-2658. DOI: 10.1007/s00705-019-04369-9
28. James EA, Mallone R, Kent SC, DiLorenzo TP. T-Cell Epitopes and Neo-epitopes in Type 1 Diabetes: A

- Comprehensive Update and Reappraisal. *Diabetes*. 2020 Jul; 69[7]:1311–1335. DOI: 10.2337/dbi19–0022.
29. Dashti AS, Alaei MR, Musavi Z, Faramarzi R, Mansouri F, Nasimfar A. Serological Response to Vaccines in Children with Diabetes. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2015 Jul–Dec; 74 [3–4]:112–7. PMID: 27328526.
30. Zanoni G, Contreas G, Valletta E, Gabrielli O, Mengoli C, Veneri D. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease: An open issue. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Jan 1;11[1]:58–62. DOI: 10.4161/hv.34309.
31. Leonardi S, Vitaliti G, Garozzo MT, Miraglia del Giudice M, Marseglia G, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in children with diabetes mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 [4]: 448–52. DOI: 10.4161/hv.19107.
32. Elrashidy H, Elbahrawy A, El-Didamony G, Mostafa M, George NM, Elwassief A, et al. Antibody levels against hepatitis B virus after hepatitis B vaccination in Egyptian diabetic children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Sep;9 [9]: 2002–6. DOI: 10.4161/hv.25426.

33. Yazdanpanah, B., Safari, M. and Yazdanpanah, S. (2010) Persistence of HBV Vaccine's Protection and Response to Hepatitis B Booster Immunization in 5- to 7-Year-Old Children in the Kohgiluyeh and Boyerahmad Province, Iran. *Hepatitis Monthly*, 10, 17-21.
34. Hossain, M.M., Alam, A.N., Siddiqua, M., Siddika, A. and Nessa, A. (2018) Immune Response among the Children to Hepatitis B Vaccination: A Community Based Study in Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 44, 103-108.
35. Mohamad, M., Mazahi, E.I., Hussein, M., Maksoud, H.M.A., Hady, M.A., Ali, M.A., et al. (2016) Long Term Immunity to Hepatitis B Vaccine among a Sample of Secondary School Students in Damietta. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 11, 27-32. <https://doi.org/10.3923/jpt.2016.27.32>
36. Chan, P. K. S., et al. (2014). "Response to Booster Doses of Hepatitis B Vaccine among Young Adults Who Had Received Neonatal Vaccination." *PLoS One* 9(9).
37. Onal Z, Ersen A, Bayramoglu E, Yaroglu Kazancı S, Onal H, Adal E. Seroprotection status of hepatitis B and measles vaccines in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*

- Endocrinol Metab. 2016 Sep 1;29[9]:1013–7. DOI: 10.1515/jpem-2015-0211.
38. Marseglia G, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, Tinelli C, Lorini R. Long term persistence of HBs–Ab protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2000 Nov 22;19[7–8]:680–3. DOI: 10.1016/s0264-410x[00]00268-1.
39. Bouter KP, Diepersloot RJ, Wismans PJ, et al. Humoral immune response to a yeastderived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9:66–69.
- 40.35. Fiçicioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Cam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:687–690.
41. Li Volti S, Caruso–Nicoletti M, Biazzo F, et al. Hyporesponsiveness to intradermal administration of hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:54–57.
42. Salama I, Sami S, Saleh R, Mohsen A, Elserougy S, Emam H, Said Z. Immunogenicity of compulsory and booster doses

- of hepatitis B vaccine among children in Cairo, Egypt. J Egypt Public Health Assoc. 2017 Jun 1;92[2]:77–85. DOI: 10.21608/epx.2018.8945.
43. Arefkhah N, Vafazadeh S, Shahriarirad S, Ghorbani F, Zoghi S, Emami M, et al. Serum levels of anti-hepatitis B surface antibodies among vaccinated children aged 1 to 12 years in a rural community in Fars Province, southern Iran. J Immunoassay Immunochem. 2020; 41 [1]: 20–27. DOI: 10.1080/15321819.2019.1675696.
44. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Longterm persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. Hum Vaccin Immunother 2017; 13[4]:909–915. DOI: 10.1080/21645515.2016.1250990.