

Original Article / Orijinal Araştırma

Tip 1 diabetes mellitustan korunmada BCG aşısının etkisi

The effect of BCG vaccine from protection of type 1 diabetes mellitus

Mehmet Karacı¹, Murat Aydın²

¹ Zonguldak Kadın
Doğum ve Çocuk
Hastalıkları Hastanesi
ZONGULDAK
² Ondokuz Mayıs
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk
Endokrin Bilim Dalı
SAMSUN

Corresponding Author:

Dr. Mehmet Karacı

Zonguldak Kadın

Doğum ve Çocuk

Hastalıkları Hastanesi

ZONGULDAK

Email:

mkaraci@gmail.com

Başvuru Tarihi:

15-01-2012

Kabul Tarihi:

30-03-2012

ÖZET

Tip 1 diabetes mellitus insülin salgılayan beta hücrelerinin geri dönüşsüz hasarı sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemiyle karakterize, metabolik bir hastalıktır. Patogenezinde; genetik yatkınlığı olan kişilerde önceden öngörülemeyen bir zamanda tetikleyici çevresel faktörlerin etkisiyle uyarılan otoimmün mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir. Tip 1 diabetes mellitusta günümüze kadar; insülin, diyet ve egzersiz ile kan şekerinin kontrolü dışında hastalığı ortadan kaldıracı bir tedavi yöntemi olmadığı için hastalıktan koruyucu yöntemler önem kazanmaktadır. Değişik hastalıklarda immünomodülatör olarak kullanılan BCG aşısının tip 1 diabetes mellitusun gelişiminde koruyucu bir etkisinin olup olmadığını saptamak ve aşının tanı yaşına etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmaya kliniğimizde tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip edilen 70 (%53.6) erkek ve 60 (%47) kız toplam 130 olgu ve 260 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu dahil edildi. Olgularımızın tanı yaşları 6 ay ile 17.5 yıl (8.7 ± 3.7) arasında değişmekteydi. Olguların 72'sinde (%55.4) bir, 49'unda (%37.7) iki ve 6'sında (%4.6) üç BCG skarı vardı, üç olguya hiç aşı yapılmamıştı. Kontrol grubundaki çocukların 46'sına (%17.7) bir kez, 193'üne (%74.2) iki ve 21'ine de (%8.1) üç kez BCG aşısı yapılmıştı. Olgulara kontrol grubundaki çocuklara göre daha az sayıda BCG aşısı yapılmıştı ($p=0.0001$). Yapılan aşı sayısı ile ortalama tanı yaşları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Özellikle ilk bir ayda BCG aşısı yapılmasının koruyuculuğu daha da artırdığı saptandı ($p=0.0001$). BCG aşısının yapılma zamanının tanı yaşının uzamasına etkili olmadığı görüldü.

Sonuç olarak; en az iki kez BCG aşısı yapılması ve ilk dozun yenidoğan döneminde uygulanmasının tip 1 diabetes mellitusun önlenmesinde etkili olabileceği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, BCG

ABSTRACT

Type I diabetes mellitus (Type I DM) is a metabolic disease characterized chronic hyperglycemia which is the result of irreversible destruction of insulin secreting beta islet cells. It is suggested that autoimmun mechanisms, which occurs in any time with the effect of triggered environmental factors, play role in the pathogenesis, in patients with genetic predisposition. Until now, there is no way to control blood glucose level except; insulin, diet and exercise, so that the protective methods are more important. We planned this study either BCG, which is used in variable diseases as a immunomodulator, has a protective effect on the development of type I DM, or can affect the time of the diagnosis.

We included totally 130 children; 70 (%53.6) boys and 60 (%47) girls with type I DM who had been followed up in our clinic and compared with 260 healthy children in control group. The diagnosis age of our cases are between 6 month to 17.5 years (mean 8.7 ± 3.7). There were one BCG scar in 72 (%55.4), two scars in 49 (%37.7), and three scars in 6 (%4.6) of the patients. Three (%2.3) of the them had no BCG scars. In the control group 46 (%17.7) of have one, 193 (%74.2) of have two, and 21 (%8.19) of have three BCG scars. The type I DM cases had less BCG scars compared the control group ($p=0.0001$). There is not significant difference between the number of BCG scars and the time of the diagnosis. Especially, we found that the assesment of BCG in the first month of life, is more protectetive ($p=0.0001$). The assesment time of BCG is not effective on the diagnosis of age.

As a result, we concluded that if BCG is vaccine is applied at least twice and , the first dose is gives in the newborn period may exert a protective effect for the development of type I DM in children .

Key words: Type I diabetes mellitus, BCG

GİRİŞ VE AMAÇ:

Tip 1 diabetes mellitus pankreastan insülin salgılayan beta hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarı nedeniyle insülin sekresyonunda veya aktivitesindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen genetik kökenli; klinik, metabolik ve endokrinolojik açılardan heterojen olan kronik hiperglisemiyle karakterize metabolik hastalıktır.¹⁻⁷

Hastalığın insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişiklik gösterir. Kadın erkek arasında sıklık açısından belirgin fark yoktur. İnsidansın en yüksek olduğu yaş 4-6 ve 10-14 yaşları arasındadır.² İskandinav ülkelerinde sık görülürken, uzak doğu ülkelerinde insidansı 1/100.000'den azdır. Ülkemizde prevalansı 0.16/1000, insidansı ise yaklaşık 2/100.000'dir.^{1,8,9}

Patogenezinde; genetik yatkınlığı olan kişilerde önceden öngörülemez bir zamanda tetikleyici çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir.^{1-3,10} Bu otoimmün olayda hücresele mi yoksa humoral immün mekanizmaların mı rol aldığı tam olarak kesin değildir, ancak günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda daha çok hücresele immünitenin rol oynadığı görüşünde birleşilmektedir.^{1,5,7,10,11}

Tip 1 diabetes mellitusun 1921'den günümüze kadar; kan şekereinin insülin, diyet ve aktiviteyle kontrolü dışında kabul görmüş bir tedavi yöntemi olmadığından bu alanda yeni arayışlar hızla devam etmektedir.¹²⁻¹⁴

Son yıllarda üzerinde çalışılan bir konuda Bacille-Calmette-Guerin (BCG) aşısının immünite üzerine olan etkisinden dolayı, tip 1 diabetes mellitus gelişimine karşı koruyucu etkisi üzerine olan çalışmalardır.¹³⁻²⁹ BCG Ülkemizde 1948'den beri kullanılmaktadır ve toplumun yaklaşık %65-85'inin aşıları olduğu ön görülmektedir.³⁰⁻³⁵ BCG ülkemizde ilk dozu yenidoğan döneminde yapılırken, temmuz 1996 yılında ilk doz; yapılan araştırmalar sonucunda 2.ayın sonuna kaydırılmıştır.³³ Daha sonra Levent^{32,33,36,37} ve arkadaşlarının çalışmasıyla 3 ve 4.dozlar kaldırılmıştır. 2009 yılından sonrada Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Bilimsel Kurulu tarafından tek doz olarak sadece 2.ayın sonunda yapılmaktadır .

Tip 1 diabetes mellitusun remisyonu girmesi ve insülitisin önlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda varılan ortak sonuç; tip 1 diabetes mellitusun erken döneminde ve birden fazla dozda BCG aşısının verilmesiyle insülitisin

önlendiği ve klinik remisyonun olduğu şeklindedir.^{21-24,28,29,38} BCG'nin bunu nasıl yaptığı tam olarak bilinmemekle beraber bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Temel mekanizma BCG'nin bazı suprese edici hücrelerin rejenerasyonunu gerçekleştirerek yaptığıdır, bunlarında makrofajlar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BCG'nin Th₁/Th₂ oranını yıkıcı olmayan ve IL₄ salgılayan yardımcı T₂ lenfosit (Th₂) yönünde artırdığı bu sonucunda diabet patogenezine karşı etkili olduğu düşünülmektedir.^{19,38-41}

Hayvanlar üzerinde BCG ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuç alınmasına rağmen halen optimal doz, aşılama zamanı ve sayısı açık şekilde ortaya konamamıştır.²⁶

Literatürdeki bu bilgiler ışığında ülkemizde halen uygulanmakta olan BCG aşısı ile tip 1 diabetes mellitus gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığını, tekrarlanan BCG aşısının koruyuculuğunu ve tanı yaşına olan etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalında tip 1 diabetes mellitus tanısı konulup takip edilen toplam 145 hasta dahil edildi. Hastalara World Health Organization (WHO) ve Amerikan Diabet Birliği(ADA) tarafından belirlenen kriterlere göre tip 1 diabetes mellitus tanısı konuldu.^{1,2} Bu hastalarla yaş, cins, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölge olarak uyumlu her hasta için en az iki kişi kontrol grubu olarak alındı. BCG aşısı yapılma zamanlarına, gerekli demografik ve kişisel bilgilerine ulaşılamayan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı, kalan 130 hasta ile çalışma tamamlandı.

Tip 1 diabetes mellitus tanısı alan 95 (%73) çocuğun kontrol grubu; akrabası olmayan mahalledeki veya okuldaki arkadaşları arasından tesadüfi olarak alındı. Kontrol grubundaki bu çocukların bilinen bir sağlık problemleri yoktu. Bazı vakaların yakın civarlarında benzer yaşta veya cinsiyette çocuk olmaması yada ailelerin bu konuda bilgi getirmek istememesi yüzünden toplam otuzbeş

(%27) vakanın kontrol grubu yaş, cins ve sosyoekonomik durum olarak uyumlu olan Samsun merkezindeki ilköğretim, lise ve dengi okullardan alındı. Dahil edilen olgu ve kontrol grubu arasındaki yaş farkı maksimum ± 1 yıl olarak alındı.

Çalışmaya alınan hastalar çocuk endokrin polikliğine rutin olarak kontrole geliyordu. Olgu ve kontrol grubundaki çocuk ve velileri bilgilendirildikten sonra, ailelerden gerekli veriler alındı ve katılanların BCG skar sayıları iki hekim tarafından değerlendirilerek kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun aşı yapılma zamanları aşı kartlarından, verem savaş dispanserleri veya bağlı buldukları sağlık ocağı kayıtlarından ve annelerinden sorularak öğrenildi. İlk BCG aşısı tip 1 diabetes mellitus tanısı konulduktan sonra yapılanlar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Student's T testi, Fisher'in Ki-Kare testi, hasta gruplarının kendi aralarındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ayrıca tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalarda da Tukey HSD testi, eğer varyanslar eşit çıkmazsa yani heterojen olunca Tomhane T2 testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi. Yapılan hesaplamalarda Statistical Programmes on Social Sciences (SPSS-10.0) bilgisayar programından yararlanıldı.

BULGULAR:

1. OLGU VE KONTROL GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda toplam 130 tip 1 diabetes mellitus hastası olgu grubu ve 260 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Olgu ve kontrol grubu benzer demografik özelliklere sahiptiler.

Tip 1 diabetes mellitus tanısı olan olgularımızın yaşları 1-18 yıl arasında değişmek üzere ortalama 12 ± 4.1 yıl idi. Kontrol grubundaki çocukların ortalama yaşı ise 12.1 ± 4 (1-18) yıl idi. İki grup arasında ortalama yaş dağılımı aynı idi. Toplam 130

vakanın 70'i (%53.6) erkek ve 60'ında (%46,4) kız çocuğu idi. Kontrol grubunun ise 140'ı (%53.6) erkek ve 120'si (%46,4) kız idi. Tip 1 diabetes mellitusun erkek ve kızda görülme sıklığı açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma gruplarının demografik özellikleri *tablo-1*'de gösterilmiştir.

Olgularımızın tanı yaşları 6 ay ile 17.5 yaş (8.7 ± 3.7) arasında değişiyordu, erkeklerde ortalama tanı yaşı 8.4 ± 3.4 (6 ay-15.2 yıl) yıl idi. Kız çocukların da ise ortalama tanı yaşı 9 ± 3.9 (8.5 ay-17.5) yıl idi. Erkek ve kızların tanı yaşları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

2. OLGULARIN SKAR SAYISI VE AŞI YAPILMA ZAMANLARI

2.1 Olgu ve kontrol grubundaki çocukların BCG skar sayıları:

Hiç BCG aşısı yaptırmayan ve skarı bulunmayan 3 (%2.3) olgumuz vardı. Kontrol grubunda ise BCG aşısı yapılmayan çocuk yoktu. Olgu grubunda bir adet BCG skar izi olan 72 (%55.4), iki adet skar izi olan 49 (%37.7), üç adet skar izi olan 6 (%4.6) hasta vardı. Kontrol grubunda ise bir tane BCG skar izi bulunan 46 (%17.7), iki adet skarı olan 193'ünde (%74.2), üç adet skarı olan çocuk 21 (%8.1) çocuk vardı (*Tablo-2*). Hastalar ve kontrol grubu arasında BCG skar sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yani tip 1 diabetes mellituslu hastalarda kendileri ile yaş, cins, sosyo ekonomik durum ve coğrafi bölge olarak aynı özellikleri taşıyan kontrol grubuna göre BCG aşısı daha az sayıda yapılmıştı ($p = 0.0001$). Olgu grubunda hasta başına ortalama BCG skar sayısı 1.44 iken, kontrol grubunda bu oran 1.90 idi ($p < 0.05$).

Tablo-2: Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların BCG skar sayıları

2.2. Olgulardaki BCG skar sayılarının tanı yaşlarıyla ilişkisi:

BCG aşısı yapılmayan 3 olgumuzda ortalama tanı yaşı 7.9 ± 3.8 (3.6-11) idi. Bir skarı olan 72 çocukta ortalama tanı yaşı $8.5 \pm$

4 (6 ay-17.5 yıl) yıl idi. İki skarı olan 49 çocukta da tanı ortalama 8.9 ± 3.2 (1.7-14.1) yaşında konulmuştu. Üç skarı olan 6 olgumuzda ise tanı 8 ± 4.2 (1.5-12.7) yaşında konulmuştu. BCG skar sayıları ile ortalama tanı yaşları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı. BCG aşısının sayısının artması tip 1 diabetes mellitusun tanı yaşını geciktirmiyordu ($p>0.05$).

2.3. Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların BCG yapılma zamanları:

Olgu grubunda yer alan hastaların 31'ine (%24.4) ilk aşıları doğumdan sonra 0-30 gün içinde, 85'ine (%66.9) ise yine bebeklik döneminde ama bir aydan sonraki aylarda aşı yapılmıştı. Onbir (%8.7) olgu ilk kez ilkököl birinci sınıfta yani 7 yaşında BCG aşısı olmuştu. Kontrol grubundaki çocukların ilk BCG aşıları; 133'ünde (%51.2) yenidoğan döneminde, 123'ünde (%47.3) okul öncesi dönemde ve 4'ünde (%1.5) ilkököl birinci sınıfta yapılmıştı. İki kez BCG yapılmasına karşın tek BCG skar taşıyan olgu grubunda 21 (%16.5) kontrol grubunda 3 (%1.2) çocuk vardı. Bu hastaların 2'sinde (%9.5) skar kalmayan aşıları 0-30 gün içinde, 6'sında (%28.5) 30 günden sonra ve 13'ünde de (%62) 6-7 yaşlarında yapılmıştı. Kontrol grubundaki 3 hastada ise 7 yaşında yapılan aşıdan sonra skar izi kalmamıştı (Tablo-3).

Olgularda ilk aşılarını bebeklik döneminde yaptıranların oranı kontrol grubuna göre daha azdı ($p=0.0001$). İlk aşılarını ilkököl birinci sınıfta yaptıran ve tek skar taşıyan olguların sayısı kontrol grubuna göre daha fazla idi ($p=0.0001$). Ayrıca iki aşı yapılmasına rağmen bir tane skar izi kalan olgular kontrol grubuna göre daha fazla idi ($p=0.0001$). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

2.4. İlk BCG aşısının yapılma zamanı ile tanı yaşı arasındaki ilişki:

İlk BCG aşısının 0-30 gün ile 31 günde sonra yapılması ve ilkököl birinci sınıfta yapılmasının tip 1 diabetes mellitusun tanı yaşını

geciktirmesi bakımından istatistiksel analizlerinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

İki kez aşılınmalarına karşın birinci veya ikinci BCG aşısından sonra skar izi kalmayan toplam 21 (%16.5) olgudaki ortalama tanı yaşı 11.2 ± 2.6 (3.6-13.4) idi. Bunların hiçbirinde tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

2.5. BCG aşıları ile tip 1 diabetes mellitus gelişimi arasındaki süre:

İlk BCG aşısından tanı anına kadar geçen süre için BCG skar sayıları açısından yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca son BCG aşısından tanı anına kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

3. Olgu ve kontrol gruplarında bakılan diğer parametreler

Olgu grubunun ailelerinde ve birinci dereceden akrabalarında beklediği gibi kontrol grubuna göre; diabetes mellitus anamnezi daha sıkı ($p:0.002$). Ayrıca olgularımızda anne baba arasında akrabalık kontrollerine göre istatistiksel olarak daha fazla idi ($p=0.0001$). Bizde kendi olgularımızda bu risk faktörlerini tesbit ettik. (OR: 3.45; %95 CL 1.76-6.76 ve OR: 2.20; %95 CL 1.33-3.65)

Tablo- 1: Olgu ve kontrol grubunda yer alan çocukların yaş gruplarına göre cinsiyetleri

Yaş (Yıl)	Olgu (n:130)			Kontrol (n:260)		
	Erkek %	Kız %	Toplam %	Erkek %	Kız %	Toplam %
0-3	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.0)	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (3.0)
4-6	6 (4.6)	5 (3.9)	11 (8.5)	10 (3.8)	10 (3.8)	20 (7.7)
7-9	12 (9.2)	8 (6.2)	20 (15.4)	24 (9.2)	13 (5.1)	37 (14.2)
10-12	18 (13.8)	9 (7.0)	27 (20.8)	39 (15.0)	25 (9.7)	64 (24.6)
13-15	18 (13.8)	23 (17.7)	41 (31.5)	35 (13.4)	39 (15.1)	74 (28.5)
16-18	14 (10.7)	13 (10.1)	27 (20.8)	28 (10.7)	29 (11.2)	57 (22.0)
Toplam	70 (53.6)	60 (46.4)	130 (100)	140 (53.6)	120 (46.4)	260 (100)

2.4. İlk BCG aşısının yapılma zamanı ile tanı yaşı arasındaki ilişki:

İlk BCG aşısının 0-30 gün ile 31 günde sonra yapılması ve ilkökul birinci sınıfta yapılmasının tip 1 diabetes mellitusun tanı yaşını geciktirmesi bakımından istatistiksel analizlerinde anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

İki kez aşılanmalarına karşın birinci veya ikinci BCG aşısından sonra skar izi kalmayan toplam 21 (%16.5) olgudaki ortalama tanı yaşı 11.2 ± 2.6 (3.6-13.4) idi. Bunların hiçbirinde tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-2: Olgu ve kontrol gruplarındaki çocukların BCG skar sayıları

Olgu (n:130)			Kontrol (n:260)		
BCG	Sayı	%	BCG	Sayı	%
0	3	2.3	0	0	0
1	72	55.4	1	46	17.7
2	49	37.7	2	193	74.2
3	6	4.6	3	21	8.1

2.5. BCG aşıları ile tip 1 diabetes mellitus gelişimi arasındaki süre:

İlk BCG aşısından tanı anına kadar geçen süre için BCG skar sayıları açısından yapılan istatistiksel analizde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca son BCG aşısından tanı anına kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p>0.05$)

3. Olgu ve kontrol gruplarında bakılan diğer parametreler

Olgu grubunun ailelerinde ve birinci dereceden akrabalarında beklendiği gibi kontrol grubuna göre; diabetes mellitus anamnezi daha sıkı ($p:0.002$). Ayrıca olgularımızda anne baba arasında akrabalık kontrollerine göre istatistiksel olarak daha fazla

idi ($p=0.0001$). Bizde kendi olgularımızda bu risk faktörlerini tesbit ettik. (OR: 3.45; %95 CL 1.76-6.76 ve OR: 2.20; %95 CL 1.33-3.65)

Tablo-3: Olgu ve kontrol grubundaki çocukların ilk BCG yapılma zamanları

	BCG yapılma zamanları			
	0-30 gün içinde	31 günden sonra	İlkökul-1 sınıf	Aşı var skar yok
Olgu (n:127)	31 (%24.4)	85 (%66.9)	11 (%8.7)	21 (%16.5)
Kontrol (n:260)	133 (%51.2)	123 (%47.3)	4 (%1.5)	3 (%1.2)

TARTIŞMA

Tip 1 diabetes mellitus genetik yatkınlığı olan bireyde, pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır.^{1,3,7,10} Son 10-15 yıldan beri tip 1 diabetes mellitusa karşı BCG aşısı ve Complet Freund's adjuvant (CFA) gibi immünomodülatör ajanlarla yapılmış bir çok hayvan ve insan çalışması vardır.^{22-29,42} İlginç olarak nonspesifik immünostimulan olan CFA veya BCG aşılmasının NOD farelerde özellikle klinik öncesinde veya hastalığın başında verilirse insülitisi baskıladığı gösterilmiştir. BCG aşısı bu etkisini, hücrel immünite üzerinden yapmaktadır.^{22-29,42}

Litetatürde Non Obez Diabetojenik (NOD) fareler üzerinde BCG ile yapılan bir çok çalışma vardır. Bu çalışmalar da NOD farelerin immün sisteminin CFA (M.Tuberkülozis içerir) veya BCG (M.Bovis içerir) ile indüklenmesinin diabetes mellitus gelişimini geciktirdiği ve/veya inhibe ettiği gösterilmiştir.^{15,18,21-25}

Sadelain²⁹ ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NOD farelere CFA tedavisini 5 haftalıkken verdiklerinde bu hayvanlarda diabet gelişimini önlediği ve ek tedaviye gerek kalmadan farelerin yaşamlarını sürdürdüğünü göstermişler.

Shehadeh'in²⁴ 1997 yılında dişi NOD farelerde yaptığı çalışmada iki doz BCG aşısı yapılan farelerin hiçbirinde; kontrol gruplarına göre tip 1 diabetes mellitus gelişmediğini görmüşler. Özellikle ilk aşının erken yapılmasının da etkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızın sonuçlarını incelersek; vakaların 70'i (%53.2) erkek ve 60'ında (%42.8) kız çocuğu idi ve görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark yoktu. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdi.^{1,3,9} Cinslere göre ortalama tanı yaşları açısından bir fark saptanmadı.

Tip 1 diabetes mellitus özellikle iki yaş grubunda daha sık ortaya çıkmaktadır; birincisi okul öncesi ve ilkokulun ilk yılları olup, ikincisi adölesan dönemidir.^{1,2,7,9,10} Hastalarımızın ortalama tanı yaşları ise erkeklerde 8.4 ± 3.4 , kızlarda ise 9 ± 3.9 olarak bulundu. Olgularımızın çoğu ilk tepe noktası dönemine daha yakındı.

BCG aşısının tip 1 diabetes mellitusta koruyucu etkisini araştıran ve çalışmamıza benzer literatürde iki çalışma vardır. Bunlardan biri aşının koruyucu etkinliğinin olduğunu destekleyen İsveç'te 1995'te yayınlanan çalışmadır.⁴² İsveç'te 1975 yılında yenidoğanlara BCG aşısı yapılmaya başlanılmıştır. Bu çalışmada, 1976-1977 yıllarında doğanlarda, 1973-1974 yıllarında doğanlara göre tip 1 diabetes mellitus insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde BCG aşısı 1948 yılından beri uygulamada olduğundan hastalarımızı aşı yapılan ve yapılmayan dönem şeklinde seçme imkanımız olmadı.

Çalışmamızda olgu grubundaki hastaların BCG skar sayıları bir çok demografik özelliği ile eşitlenmiş kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı olarak azdı ($p=0.0001$). Olgu grubunda hasta başına ortalama 1.44 kez aşı yapılmışken kontrol grubunda bu oran daha yüksekti (1.99). Bu veriler ışığında vardığımız sonuç; BCG aşılmasının ve bunun birden fazla dozda yapılmasının tip 1 diabetes mellitusa karşı koruyucu olabileceğidir.

Ülkemizdeki tip 1 diabetes mellitus insidansının diğer ülkelerden daha az olmasının

nedenlerinden biride rutin BCG aşılmasının yapılması olabilir. Ülkemizde BCG yapılma sayıları yıllara göre azaltılmıştır. Daha sonra bu dönemleri karşılaştıran bir insidans çalışması yapmak koruyuculuğu gösterme açısından yararlı olacaktır.

Bu konuda yapılan ikinci çalışma ise Parent²² ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır. Araştırmacılar iki ayrı vaka-kontrol grubu almışlar. Sonuçta her iki grupta da BCG aşısının tip 1 diabetes mellitusun gelişiminde koruyucu etkisinin olmadığı saptanmış. Ama doğumda hemen aşılana vakalarda tanı yaşını, daha sonra aşılana göre anlamlı olarak daha geç bulmuşlar.

Çalışmamızda Parent'inkinden farklı sonuçlar bulduk. Kanada'da 1975'ten sonra BCG aşısı uygulaması kaldırıldığından araştırmacılar yalnızca BCG aşısının var yada yok olmasına göre yorum yapmışlardır. Biz ise skar sayılarına göre elde ettiğimiz sonuçlardan BCG aşısının birden fazla yapılmasının koruyuculuğu daha fazla artırdığını gördük ama BCG aşısının tanı yaşını uzatmadığını bulduk. Kanada'da yapılan vaka kontrol çalışmasında üzerinde durulan bir konu da ilk BCG aşısının erken yapılması gerektiğidir. Bizim çalışmamızda da özellikle ilk aşının 0-30 gün içerisinde yapılmasının, hiç yapılmaması veya 30 günden sonra yapılmasına göre daha koruyucu olduğunu gördük ($p=0.0001$). Yaşamın ilk bir ay içerisinde aşı olan olgular %24 iken kontrolde bu oran %51 idi. Yenidoğan döneminde aşılınmayan olgular %75'e yakınken, kontrollerde sadece %49 idi. Parent'in çalışmasını aksine bizim çalışmamızda aşı yapılma zamanı ile tanı yaşı arasında anlamlı bir sonuç yoktu.

Çalışmamızın ilginç bir sonucu da olgularda birden fazla aşı yapılmasına rağmen bunlardan birinde skar izinin kalmaması ve bu olguların kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olmasıdır ($p=0.0001$). Ama bu gruptaki ortalama diabetes mellitus tanı yaşı diğerlerine göre farklı değildi. Skar kalabilmesi için aşının immün sistemde bir çok olayı aktive etmesi ve başlatması gerekmektedir. Dolayısıyla skar kalmayan aşıda bu süreçler olamamakta ve bunun sonucu olarakta diabette

immün modülasyon yapan hücreler ve faktörler ortaya çıkamamış olabilir.⁵ Skar izi kalmayan aşılardan özellikle ilköğretim birinci sınıfta yapılanlar olduğunu gördük (%62). Bunun nedeni; bu dönemde bir çok çocuğun aynı anda aşılması sonucu yapılan uygulama tekniği hataları ve soğuk zincire tam olarak uyulmaması olabilir. Tip 1 diabetes mellitus tanı yaşı pikinden önce immünomodülasyon etkisi olan bu ikinci doz BCG aşısının yapılması koruyuculuğu azaltmış olabilir.

Shehadeh ve arkadaşlarının^{21,24} 1994'te yaptıkları çalışmada, BCG'nin otoimmün süreci tam olarak önlemediği ama bu süreci destrüktif halden non-destrüktif hale dönüştürdüğünü savunmuştur. Vozeu'nun²⁸ yaptığı çalışmada ise 38 yeni başlangıçlı tip 1 diabetes mellitus hastasının bir kısmına BCG kullanılmış ve bunların %47'si remisyona girerken, kontrol grubunda %7 remisyona görülmüştür. Bu gibi olumlu çalışmaların yanında tip 1 diabetes mellituslularda Pozzilli²³ ve Allen'nin²⁵ yaptığı ve hastalığın başlangıcı esnasında verilen BCG'nin remisyona oranını artırmadığı ve beta hücre fonksiyonlarını korumadığını ileri sürdükleri çalışmalarda vardır.

Verilerimiz sonucunda bir ve birden fazla BCG aşısı yapılan olgularımızda ilk aşılardan ve son aşılardan tip 1 diabetes mellitus tanısını aldıkları ana kadar geçen sürede bir fark olmadığını bulduk ($p>0.05$). Bu sonuçta skar sayısının tanı yaşına etkisi olmadığı şeklinde bulduğumuz sonuçta paraleldir.

Tip 1 diabetes mellitusun etyopatogenezinde genetik faktörler önemli yer tutmaktadır. Kesin kalıtım şekli bilinmemekle beraber değişik penetrasyonlu otozomal resesif bir kalıtım en çok kabul edilen görüştür.¹⁻³ Tip 1 diabetes mellitusluların birinci derecedeki yakınlarında diabet gelişme oranı yaklaşık 1/20'dir. Tip 1 diabetli annenin çocuğunda diabet gelişme oranı %5, anne ve babada beraber diabet varsa %30, kardeşinde varsa %5, dizigotik ikizlerde %5-8, monozigotik ikizlerde %30-50 ve genel popülasyonda ise %0,4' tür.¹⁻³ Ayrıca Tip 1 diabetli ailelerde insan lökosit

antijenlerinden (HLA) HLA-DR3, DR4 veya her ikisine birden %95 oranında rastlanır.¹ Normal sağlıklı beyazlardaki oranı ise %40 civarındadır. HLA-DR2, DR5'in mevcudiyetinin diabet gelişiminden koruyucu olduğu bildirilmiştir.^{1,3} Aile çalışmalarında tip 1 diabetes mellitus gelişme oranı HLA-DR₃ (+) olanlarda 3 kez, HLA-DR₄ (+) olanlarda 7 kez ve her ikisi beraber olanlarda 14 kat fazla olmaktadır.¹ Bunun yanında bazı oto antikorlar ailelerinde Tip 1 diabet olanlarda daha hastalığın kliniği ortaya çıkmadan normal popülasyona göre oldukça yüksek orandadır.^{1,10} Bizim olgu grubumuzun ailelerinde veya birinci dereceden akrabalarında da diabet anamnezi ve anne baba arasındaki akrabalık anamnezi kontrollere göre fazla idi ($p=0.002$), ($p=0.0001$). Bu nedenle olgu grubunda bu oranların yüksek olması beklenen ve litaretür ile paralel bir durumdur.^{1,2,4,10} Bizimde çalışma sonucunda temel amacımızdan biri ailesel yatkınlığı olan bu çocukların hiç değilse BCG aşılarının tam olarak yapılmasını sağlamaya yönelik bilimsel veriler oluşturmaktır.

Sonuç olarak; tip 1 diabetes mellitustan korunmada, ilk dozun bir ay içerisinde yapıldığı en az iki kez BCG aşılamanın etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ailelerinde veya akrabalarında tip 1 diabetes mellitus anamnezi olan, genetik olarak yatkın çocuklarda BCG aşısının ilk bir ay içerisinde ve tam olarak yapılması yararlı olabilir. Ancak bu etkinin daha geniş serilerde yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2001;1-1024
2. Karam JH. Diabetes mellitus perspectives on therapy The Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1992;Vol 21(2):1-353
3. Özalp İ, Tuncer M. Diabetes Mellitus. Katkı pediatri dergisi. TAKAV Matbacılık. 1997; 18(1):1-130
4. Sperling MA. Diabetes Mellitus In Nelson WE, Behrman R, Kliegman RM. Textbook of Pediatrics. 15 th ed. WB. Saunders Company Philadelphia 1997;1646-1666
5. Kuzu F. İnsüline Bağımlı (Tip 1) Diabetes Mellitusta Hücre İmmunitenin Yeri. Uzmanlık Tezi. 1991 İzmir; 1-64
6. Eisenbarth GS, Flier JS, Underhill LH. Type 1 diabetes mellitus a chronic autoimmune disease. N Eng J of Med. 1986; 314(21):1360-1368

7. Becker DJ, Weber B. Tip 1 Diabetes Mellitus in Clinical pediatric Endocrinology 4.ed Brook C. Editorial offices Australia 1995; 616-677
8. Atkinson MA, Maclaren NK, Epstein FH. The pathogenesis of insülin dependent diabetes mellitus. N Eng J of Med. 1994; 331(21):1428-1435
9. Mark A, Sperling. Aspects of the etiology, prediction and prevention of IDDM in childhood in The Pediatric Clinics of North Amerika. Dennis M Styne. WB. Saunders Company Philadelphia 1997; 44(2):269-306
10. Kandemir N, Açıköz E, Yıldırım N. The epidemiology of juvenile-onset insülin dependent diabetes mellitus in Turkish children. Turk J Pediatr. 1994;36:191-195
11. Önde E, Küçükkardalı Y, Başak M. IDDM etyopatogenezinde sitokinlerin rolü. Endokrinolojide Yönelişler. 1999; 6(4):156-158
12. Eisenbarth George S. Isotypes of anti-islet autoantibodies. Diabetes Care. 2000; 23(2):151
13. Bilginturan N. Tip 1 diabetes mellitusun tanı ve tedavisindeki yenilikler in Pediatriye gelişmeler. Özalp İ, Yurdakök M, Çoşkun T. Sinem ofset Ankara 1999; 902-909
14. Günüz H, Saka N, Bundak R. Endokrin sistem hastalıkları in Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 2. baskı Nobel tip kitabevi İstanbul 1993; 624-638
15. . Libman MI, Pietropaolo M, Trucco,et al. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. Diabetes Care. 1998 Nov; 21(119): 1824-1827
16. The EURODIAB substudy 2 study group. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. J of Pediatr. 2000; 137 (4):470-474
17. Vijayakumar K, Michael SL, Clive HW, et al. Immunozation therapies in the prevention of diabetes. J of Autoimmun. 1997; 10(3):287-292
18. Pozzilli P, Visalli N, Signore A. Combination of nicotinamide and steroid versus nicotinamide in recent onset insülin-dependent diabetes. Diabetes Care 1994; 17:897-900 49
19. Simone EA, Wegmann DL, Eisenbarth GS. Immunologic vaccination for the prevention of autoimmune diabetes. Diabetes Care 1999; 22 Suppl 2:B7-15
20. Nicoletti F, Zaccone P, Marco R, et al. Paradoxical antidiabetogenic effect of γ -interferon in DP-BB rats. Diabetes 1998; 47:32-38
21. Shehadeh N, Calcina F, et al. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. Lancet 1994; 343:706-707
22. Parent M, Siemiatycki J, Menzies R. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal Canada. Diabetes Care 1997; 20 (5): 767-777
23. Paolo Pozzilli . BCG vaccine in IDDM. Lancet 1997; 349:1520-1521
24. Shehadeh N, Etzioni A, Cahana A. Repeated BCG vaccination is more effective than a single dose in preventing diabetes in NOD mice. Israel J of Med. Sci. 1997; 33(11): 711-715
25. Allen HF, Klingensmith GJ, Jensen P. Effect of BCG vaccination on new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999; 22(10):1703-1707
26. Qin HY, Singh B. BCG vaccination prevents IDDM in NOD mice after disease acceleration with cyclophosphamide. J of Autoimmun. 1997; 10(3):271-278
27. Elliott JF, Marlin KL, Couch RM. Effect of BCG vaccination on C-peptide secretion in children newly diagnosed with IDDM. Diabetes Care. 1998; 21(10):1691-1693
28. Vozeou A, Lofferty K, Pergantou E. BCG vaccine medulates autoimmune process in newly diagnosed IDDM patients. (Abstract) Horm Res. 1997; 84:A26
29. Sadelain MWJ, Qin HY, Lauzon J, Singh B. Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by adjuvant immunotherapy. Diabetes. 1990; 39:583-589
30. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N, Çoşkun T, Yurdakök M. Aşılar. Katkı Pediatri Dergisi. TAKAV Matbacılık. 1994; 15(1-2):1-56
31. Gökçay G, Uzel N. Birincil Aşılama. Prognoz Dergisi 1992; 4:199-203
32. Levent E, Ekim N, Nadirler F. The efficacy of BCG immunization against pulmonary in young adults. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1999; 47(2):189-199
33. Akçakaya N, Ildırım I, Kanra G, Öneş Ü. Aşı ve aşılama yenilikler. 1999 İstanbul; s:18-22
34. Güldoğan S. BCG aşısının yapılma zamanı ile hücrel immünite arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. 1994 Ankara
35. Colditz GA, Brewer TF, Berky CS et al. Efficacy of BCG vaccin in the prevention of tuberculosis meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271:698-702
36. Ildırım İ. Birinci pediatrik enfeksiyon sempozyumu.2000 Haz; Isparta
37. Ildırım I, Sapan N, Çavuşoğlu B. Comporsion of BCG vaccination at birth and at third month of life. Arch Dis in Child 1992; 67:80-82
38. Yagi H, Matsumoto M, Kishimoto Y. Possible mechanism of the preventive effect of BCG against DM in NOD mouse. Cell Immunol 1991; 138(1):142-149
39. Multicenter study PMID. Infections and vaccinations as risk factors childhood IDDM : a multicentre case-control investigation. (Abstract) Diabetologia 2000; 43(1):47-53
40. Harada M, Kishimoto Y, Makino S. Prevention of overt diabetes and insülitis in NOD mice by a single BCG vaccination. Diabetes Res Clin Pract 1990; 8:85-89
41. Wang T, Singh B, Warnock GL, Rajotte RV. Prevention of recurrence of IDDM in islet-transplanted diabetic NOD mice by adjuvant immunotherapy. Diabetes 1992; 41:114-117
42. Dahlquist G, Gothefors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. Diabetologia 1995; 38:873-874