

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA STANDART HEPATİT B AŞILAMASININ ETKİNLİĞİ

Birsen DURMAZ ÇETİN*, **İlknur ARSLANOĞLU****, **Pınar İŞGÜVEN****,
Nilgün İLGEZDİ**, **Ümit NUMANOĞLU****, **Melda KARAVUŞ*****, **Engin SEBER****

Özet

Bu çalışmada ülkemizde genelde kullanılan tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda standart hepatit B aşılama programının etkinliğini prospektif kontrollü şekilde araştırdık. HBs Ag, anti HBs ve anti Hbc-total açısından seronegatif 55 hasta (yaş 11.0 ± 3.3 , Erkek/Kız 22/33) ve 51 kontrol (yaş 9.7 ± 4.4 , Erkek/Kız 25/26) hepatit B virüsüne (HBV) karşı aşılandı (10 mcg/doz, 0, 1, 6. aylarda). Üç doz aşının tamamlanmasından sonra, ELFA yöntemi ile olguların anti-HBs titreleri kantitatif olarak ölçüldü. Anti-HBs titreleri diyabetik hastalarda 1531.4 ± 1933.8 mIU/ml ve kontrol grubunda 2651.7 ± 2180.3 mIU/ml olarak saptandı (Anlamlı değil). Diyabetik grupta yaş, diyabet süresi, son aşılama ve antikor saptanmasının arasında geçen süre, HbA1c ile anti-HBs titreleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Kız ve erkek çocuklar arasında fark yoktu. Tip 1 diyabetli çocuklarda da standart aşılama programının etkili olduğu sunucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, çocuk, adolesan, hepatit B aşılması, anti-HBs.

Summary

THE EFFICACY OF THE STANDART VACCINATION AGAINST HEPATIT B IN TYPE 1 DIABETIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

In the present study we investigated the efficacy of the standard vaccination schedule against hepatitis B virus (HBV) which is generally used in our country in a subgroup of type 1 diabetic children and adolescents in a prospective-controlled fashion. Fifty-five patients (age 11.0 ± 3.3 , male/female 22/33) and 51 controls (age 9.7 ± 4.4 , male/female 25/26) which were seronegative for HBs Ag, anti-HBs and anti-Hbc-total were vaccinated against HBV (10mcg/dose at 0,1, 6. months). Subjects were tested for quantitative anti-HBs after the completion of three doses using ELFA. Anti-HBs titer was found 1531.4 ± 1933.8 IU/l in the diabetic and 2651.7 ± 2180.3 IU/l in the control group (nonsignificant). In the diabetic group there was no correlation between anti-HBS titer and age, diabetes duration, HbA1c as well as time from last vaccination to antibody sampling and no significant difference between girls and boys. We concluded that standart vaccination schedule is also effective in type 1 diabetic children.

Keywords: Type 1 diabetes, child, adolescent, hepatitis B vaccination, antiHBs.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) akut-kronik viral hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya neden olabilmesi, delta enfeksiyonuna zemin hazırlaması ile kişinin sağlığını, vertikal-horizontal bulaşıcılığı ile toplumun sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyondur.

Tip 1 diyabetli hastalar yaşam boyu invaziv laboratuvar tetkikleri ve parenteral tedavi gereksinimi nedeniyle artmış hepatit B virüs enfeksiyonu riski taşırlar (1,2). Tip 1 diyabetik hastaların çok sayıda immünolojik bozukluklara yatkın olduğu bilinmektedir. Helper (CD4) hücrelerinin sayısı azalmıştır, helper / supressor (CD4/CD8) lenfosit oranı düşüktür, fagositik aktivite zayıflamış ve lenfosit blastogenezi azalmıştır(3, 4, 5).

Bazı araştırmacılar hepatit B aşısına karşı yanıtta majör histokompatibilite kompleksinin rolünü göstermişlerdir (6).

Diyabetik hastalarda karaciğer kanserine yatkınlık üç kat artmıştır (7). Bu bilgilerin ışığında diyabetik hastalarda hepatit B virüsü enfeksiyonunun taranması ve negatif olanlara hepatit B profilaksisi yapılması önemlidir. Sağlıklı kişilerde hepatit B virüsü aşılması genellikle uygun bir antikor yanıtı ile sonuçlanır. Fakat diyabetik hastalarda doz sayısı, sıklığı, enjeksiyon şekli, aşı tipi (Pre-S antijeni içeren veya içermeyen) için standart şemaların etkinliği konusunda belirsizlik vardır. Ayrıca hastaların immün yanıtını desteklemek için ek medikal tedaviler de önerilmiştir. Bu çalışmada ülkemizde Hepatit B virüsüne karşı genellikle uygulanan standart aşı programının etkinliği bir grup tip 1 diyabetik çocuk ve adolesanda prospektif kontrollü bir şekilde araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Mart 1997- Eylül 1998 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk diyabet polikliniğinde izlenen Hepatit B virüsü markerleri (HBs Ag, Anti HBs, Anti HBC Total) negatif olarak saptanan ve karaciğer aminotransferazları normal olan tip 1 diyabetli 55 çocuk ve adolesan aşılama programına alınmıştır. Hepatit B virüsü markerleri negatif olarak saptanan 51 sağlıklı çocuk ile kontrol grubu oluşturulmuştur. Diyabetik hastalara 0, 1 ve 6. ay Engerix B, (SmithKline Beecham, sadece S antijeni içerir) aşısı 10 mcg dozunda intramüsküler uygulandı. Kontrol grubunda ise 27 kişiye Engerix B, 24 kişiye ise Gen Hevac B, (Pasteur Merieux, S ve Pre S antijeni içerir) aşısı uygulandı. Son aşı uygulanan olgularda AntiHBs düzeyini saptamak için kan örnekleri alındı. Kantitatif AntiHBs düzeyi Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA, Biomerieux VİDAS, anti HBs Total, France) ile saptandı. Anti HBs düzeyi 10mIU/ml üzerinde olan değerler koruyucu olarak değerlendirildi. Olguların anti HBs düzeyleri 10-100 mIU/ml düşük düzeyde yanıt, 100-1000 mIU/ml Normal yanıt, 1000 mIU/ml üzeri yüksek düzeyde yanıt olarak gruplandırıldı. İstatistiksel değerlendirmede Student t testi, korelasyon analizi ve ki-kare testi SPSS 8.0 programında yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 55 diyabetik olgunun yaş ortalaması 11.0 ± 3.3 , Erkek/Kız oranı 22/33, Diyabet süresi 3.3 ± 2.5 yıl, HbA1c değeri (%) 11.5 ± 4.1 'di. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 9.7 ± 4.4 , Kız/Erkek oranı 25/26 idi. Hastaların ve kontrol grubunun yaş, seks ve puberte durumunun dağılımı arasında fark yoktu ($P < 0.05$). Polikliniğimizde takip edilen diyabetli olguların bir grubunun ulaşım nedeniyle hastanemize düzenli gelememesi, bir bölümünün ise bu çalışma başlamadan önce aşılama programına alınması nedeni ile son doz aşidan sonra anti HBs titresini için kan örneklerinin alınması 0.1 – 23.4 ay arasında değişmiştir. Diyabetik olguların anti HBs titresini 1531.4 ± 1933.8 mIU/ml, kontrol grubunun ise 2651.7 ± 2180.3 mIU/ml bulundu (anlamli değil). Diyabetik hastaların ve kontrol grubunun anti-HBs düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki olgularda Gen Hevac B ve Engerix B ile aşılanan alt grupların anti-HBs düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Anti-HBs düzeyi diyabetik kızlarda 1081.1 ± 1429.9 mIU/ml olarak saptandı (anlamli değil). Tip 1 diyabetli olguların antikor düzeyleri ile HbA1c, yaş ve diyabet süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r: 0.04$, $r: 0.08$, $r: 0.19$).

Tartışma

Hepatit B virüsü enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada 300 milyondan fazla kişinin bu virüsü ile enfekte olduğu sanılmaktadır. Türkiye, Ortadoğu, Doğu Avrupa, Güney Amerika ülkelerinde olduğu gibi % 2-7 arasındaki taşıyıcılık ile orta derecede endemik bölgeler arasında yer almaktadır (8).

Bu kadar çok insanı etkileyen ve ağır hastalık tablolarına yol açan HBV'ne karşı korunmanın aşılama ile mümkün olduğu günümüzde özellikle diyabetik popülasyonun aşılanması önem kazanmaktadır. Tek kullanımlık materyalin yaygın olarak kullanıldığı gelişmiş ülkelerde bile diyabetik hastalar arasında hastane veya ev kökenli HBV bulaşı bildirilmektedir (9,10,11).

Bouter ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada 0,1 ve 6 ayda 20 mcg dozunda 32 tip 1 diyabetik erişkinine yapılan aşılardan sonra kontrol grubuna göre daha fazla oranda yanıtızlık saptanmıştır. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda HBV aşılması ile ilgili sınırlı çalışma vardır (13, 14, 15). Fıçıcıoğlu ve arkadaşlarının (13) diyabetik çocuklarda yaptığı çalışmada 10 mcg Gen Hevac B aşısı üç doz uygulandıktan sonra % 46 oranında < 10 mIU/ml antikor yanıtı saptanmış ve bu yetersiz yanıt gösteren hastalara 4. doz yapıldıktan sonra yeterli yanıt sağladıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sadece iki diyabetik hastada (%3.6) antikor yanıtı < 10 mIU/ml saptanmıştır. Diyabetik hastalarımızın kontrol grubuna göre antikor yanıtının daha düşük olmasına rağmen hastalarımızın çoğunda koruyucu antikor düzeyi saptanmıştır. Li volti ve arkadaşları (14) diyabetik çocuklarda hepatit B aşısı intramuskuler uygulandığında koruyucu yanıtın sağlıklı kontrol grubu ile aynı olduğunu ancak intradermal uygulamada ise diyabetik grubun daha düşük yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Marseglia ve arkadaşları (15) bizim çalışmamızdaki aynı aşı programını uyguladıkları 65 diyabetik çocuk ve 174 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında hastalarda yanıtızlık oranını (< 10 mIU/ml) % 4.6 olarak bildirmişlerdir. Pre-S antijeni içeren aşıların antikor yanıtının yüksek düzeyde olmasını sağladığını bildiren çalışmalar vardır (16, 17, 18). Buna karşın farklı ticari preparatlarda farklı konsantrasyonlarda HBs Ag bulunmasına rağmen, tüm aşıların etkinliğinin aynı olduğu ve ayrıca Pre-S antijeni içermeyen bir üstünlük sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır (19, 20). Diyabetik hastalarımızın hiçbirine Pre-S antijeni içeren aşı uygulanmamıştır. Kontrol grubumuzun %47'sine ise Pre-S antijeni içeren aşı uygulanmıştır, fakat Pre-S antijeni içermeyen aşı uygulanan grupla antikor yanıtı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalarda metabolik kontrolün immün yanıtta rolü olduğu belirtilmiştir (21). Ancak bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da bildirilmiştir (3, 12, 22). Çalışmamızda olgularımızın diyabet süresi, HbA1c ve son aşılardan itibaren geçen süre ile anti HBs titreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kullanılmakta olan rekombinant Hepatit B aşılarının en güvenli aşılarından olduğu bildirilmektedir. Bizim olgularımızın hiçbirinde lokal veya sistemik önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak Hepatit B aşılmasının öneminin tartışılmaz olduğu tip 1 diyabetli hastalarda da standart doz ve şemayı içeren aşı programları uygun antikor yanıtı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Khuri KG, Shamma'a MH, Aborick N. Hepatitis B virus markers in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985 May-June; 8(3): 250-3
2. Savagnone E, Caruso V, Mondello P, Patti S, Spicola L, Spano C. Hepatitis B virus in diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1980 Jul-Dec; 17(3-4): 207-11
3. Pozilli P, Arduini P, Visalli N, Sutheriand J, Pezzella M, Galli C. Et al. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987, 30: 817-819.
4. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987, 30: 132-143
5. Wismans PJ, Van Hattum J, de Gast GC, Bouter KP, Diepersloot RJ, Malkoe T, Mudde GC. 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. *J Med Virol* 1991 Nov; 35(3): 216-22
6. Hahler T, Meyer CV, Notghi A, Stradmann Bellinghausen B, Scheneider PM, Starke R et al. The influence of major histocompatibility complex class II genes and T.cell V beta repertoire on response to immunization with HBs Ag. *Hum Immunol* 1998 Apr; 59(4): 212-8
7. Adomi HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekbohm A et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Nati Cancer Inst* 1996 Oct 16; 88(20): 1472-7

8. Tekeli E, Korunma, K. Kılıçturgay (ed), *Viral Hepatit'98*, 1. Baskı Kitabında s 132, 1998, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul
9. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F, Klotz P, Ginler P, Roberto RR et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus with the use of a spring-loaded finger-stick device. *N Engl, Med* 1992; 326: 721-5
10. Quale JM, Landman D, Wallace B, Atwood E, Ditone Vand Fruchter G. Dejavu: Nosocomial hepatitis B virus transmission and finger stick monitoring. *Am J med* 1998 Oct; 105(4): 296-301.
11. Farkas K, Jermendy G. Transmission of hepatitis B infection during home blood glucose monitoring. *Diabet Med* 1997 Mar; 14 (3): 263 (Letter).
12. Bouter KP, Dieger sloot RJ, Wismans PJ, Gmelig Meyling FH, Hoekstra JB, Heijtkink RA and Hattum J. Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992 Jan-Feb; 9 (1): 66-9.
13. Fiçicioğlu C, Mikla S, Midilli K, Aydın A, Çam H. and Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995 Dec; 37 (6): 687-90
14. Li Volti S, Caruso. Nicoletti M, Biazzo F, Sciacca A, Mandara G, Mancuso M and Mollica F. Hyporesponsiveness to intradermal administration of hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998 Jan; 78 (1): 54-7.
15. Marseglia GL, Scaramuzza A, d'Annunzio G, Comoll G, Gatti M and Lorini R. Successful immun response to a recombinant hepatitis B vaccine in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996 Jul; 13(7): 630-3.
16. Katkov NW, Diestag J. Hepatitis vaccines. *Gastroenterol Clin Nerth Am* 1995; 1: 147-59
17. Showval D, Llan Y. Improved immunogenicity in mice of a mamalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre S1, and Pre S2 antigens as compared with conventional yeast derived vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 1453-9
18. Coursaget P, Bruger L. Comparative immunogenecity in children of mamalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccines and plasma derived hepatitis B vaccines. *Vaccine* 1992; 6:379-80
19. Oliveira PMC, Lisva AE, Kemp VL, Juliano Y, Ferraz MI. Comparison of three different schedules of vaccination against hepatitis B in health care workers vaccine 1995; 13: 791-4
20. Leroux-Roels G, Desombere I, Cabbaut L, et al. Hepatitis B vaccine cantaining surface antigen and selected Pre S1 and Pre S2 sequences. 2-immunogenicity in poor responders to hepatitis B vaccines. *Vaccine* 1997; 15:1732-6
21. Rayfield EJ, Ault MJ, Keush GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infections and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med* 72: 439-450,1982
22. Douvin C, Simon D, Charles MA, Deforges L, Bierling P, Lehner V, Budkowska A, Dhumeaux D. Hepatitis B vaccination in diabetic patients. Rondonized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing Pre-S2 antigen. *Diabetes Care* 1997 Feb; 20 (2): 146-51.