

DİABETES MELLİTUSTA HÜCRESEL BAĞIŞIKLIK (*)

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)
Dr. Lütfi GÖKMEN (xx)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)
Dr. Durkaya ÖREN (xxxx)

ÖZET:

Juvenil tipte 15, erişkin tipte 30 diabetes mellitus vakası ve 10 kontrolde total lenfosit, T-lenfosit ve B-lenfosit sayımları ve PPD deri testi yapıldı. Sellüler immünitenin tedaviden önce her iki hasta grubunda da bozuk olduğu; hipergliseminin kontrolünden sonra erişkin tip diabetiklerde durumun düzeldiği, fakat juvenil tipte bozukluğun devam ettiği tesbit edildi.

Bu sonuçlara dayanılarak sellüler immunité bozukluğunun erişkin tip diabetes mellitusta hiperglisemi ile ilgili sekonder ve düzeltilebilir bir durum olabileceği; juvenil tipte ise bozukluğun primer veya sadece hipergliseminin kontrolü ile düzeltilmeyecek kadar derin olabileceği kamsına varıldı.

GİRİŞ:

Diabetes mellitusun etiyopatogenezi tam ve kesin olarak bilinmemektedir. Özellikle juvenil tip diabetes mellitusun patogenezinde immün olayların rol oynadığını vurgulayan çok sayıda yayın vardır (1-4). Bu vakaların pankreaslarında mononükleer hücre infiltrasyonu ve adacık hücrelerine karşı antikorların (ICSA) saptanması, hastalığın bazı HLA haplotiplerinde daha sık görülmesi ve SLE, hipertiroidi, Addison hastalığı, Hashimoto tiroidit ve primer miksödem gibi hastalıklarla birlikte görülme oranının normalden fazla olması patogenezinin temelinde otoimmün bozuklukların bulunabileceğine birer delil sayılabilir (5-7).

Buna karşılık erişkin tip DM'un etiyopatogenezinde immünolojik olayların rolüne dair güçlü deliller yoktur. Gerçi burada da immün bozukluklar bulunabilir (8,9), fakat araştırmacıların çoğu bunu metabolik bozukluklara bağlı sekonder bir durum olarak yorumlamaktadırlar (10,11).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı Başkanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Müts.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı Y. Doçenti.

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Yard. Doç.

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi XX. kuruluş yılı Genel Tıp Kongresinde (16-20 Haziran 1986 Erzurum) tebliğ edilmiştir.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmamızda juvenil tipte 15, erişkin tipte 30 toplam 45 diabetes mellitus vakası tedaviden önce (yani hiperglisemi ve ketoasidoz sırasında) ve bunlar düzeltildikten 4 hafta sonra PPD deri testi, total lenfosit, T lenfosit ve B lenfosit sayımları yapılarak sellüler bağışıklık yönünden incelendi.

Hastalar seçilirken enfeksiyonu veya gebeliği olanlar, total lökosit sayısı mm^3 te 10.000'in, NPN, 50 mg'ın kreatinini % 3 mg'ın üzerinde ve Hb'i 10 gramın altında bulunanlarla, her ne amaçla olursa olsun ilaç kullananlar çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalar tam bir klinik muayeneye tabi tutuldu. İdrar tahlili, tam kan sayımı, lökosit formülü, sedimantasyon, kan şekeri, üre, kreatinin, elektrolitler, E-rozet testleri yapıldı. Absolu lenfosit sayısı, lökosit sayısı ve formüldeki lenfosit yüzdesinin çarpımından; T ve B lenfosit sayıları da E-rozet sonuçları ile hesaplandı. Sonuçlar kantitatif bulguların istatistik incelenmesi esaslarına göre değerlendirildi. T lenfositler dışındaki tüm lenfositler B lenfosit olarak kabul edildi.

BULGULAR :

Hem juvenil hem erişkin tip DM vakalarında tedavi öncesine ait total lenfosit sayıları kontrol gruba göre düşük bulundu. Aradaki fark erişkin tip diabeti olanlarda istatistik olarak anlamsız iken ($p > 0.05$); juvenil tip diabeti olanlarda önemli derecede anlamlı idi ($p < 0.001$). Tedaviden sonra bütün vakaların total lenfosit sayılarında tedavi öncesi değerlere göre önemli artışlar gözlemlendi. Normal değerlere yakın olan bu artışlar da istatistik açıdan anlamlı bulundu ($P < 0.02$). Hastaların tedaviden sonraki total lenfosit değerleriyle kontrol grubunun total lenfosit değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Her iki hasta grubunda tedavi öncesine ait T lenfosit değerleri de kontrol grubun T lenfosit değerlerine göre anlamlı derecede düşük çıktı ($p < 0.001$). Bu durum juvenil tip diabetlilerde daha belirgindi ($p < 0.001$). Tedaviden sonra her iki hasta grubunda da T lenfositlerde artış oldu. Bu artış erişkin tip diabeti olanlarda daha belirgindi ($p < 0.001$). juvenil tip diabeti olan gruptaki artış daha az olmuş ve tedavi sonrası değerler, kontrol grubuna göre yine çok düşük çıkmıştır ($p < 0.001$).

B lenfosit değerleri ise juvenil tip diabetiklerde hem tedaviden önce, hem tedaviden sonra kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bu grupta tedavi sonrasında B lenfosit değerleri daha da artış göstermiş ve tedavi öncesine göre fark az da olsa anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$). Erişkin tip diabetlilerin tedavi öncesi ve sonrasında ait B lenfosit değerlerinde ise pek az artış saptanmış ve kontrol grubuna göre aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo-1).

TABLO-1: Vakaların tedaviden önce(T.Ö.) ve sonra(T.S.) açlık kan şekeri, total lenfosit, T ve B lenfosit ile PPD değerleri.

GRUPLAR		AKŞ % mg	TOTAL LENFOSİT /mm ³	T LENFOSİT /mm ³	B LENFOSİT /mm ³	PPD mm
ERİŞKİN DM	T.Ö.	278.56 ±90.23	1896.3 ±697.81	1019.6 ±615.8	873.3 ±433.15	2.17
	T.S.	106.8 ±10.94	2229.2 ±339.62	1293.6 ±419.52	927.6 ±359.10	5.50
JUVENİL DM	T.Ö.	348.9 ±120.38	1543.9 ±350.97	564.6 ±270.63	986.7 ±192.25	0.26
	T.S.	113.8 ±15.19	2152.7 ±614.43	897.3 ±374.83	1255.4 ±384.68	1.46
KONTROL		93.3 ± 5.12	2335.0 ±281.51	1622.0 ±208.52	703.0 ±156.75	10.40

PPD deri testi tedaviden önce juvenil diabetlilerin sadece 1'inde (% 6,6), erişkin diabetlilerin ise 6'sında (% 20) pozitif bulunmuştur. Tedaviden sonra juvenil diabetlilerin 3'ünde (% 20), erişkin diabetlilerin ise 21'inde(% 70) pozitif sonuç elde edilmiştir. Kontrol vakaların tümü pozitif cevap vermiştir. Ortalama indurasyon çapı kontrollerde 10.4 mm; juvenil tipte tedaviden önce 0.26 mm, tedaviden sonra 1.46 mm, erişkin tipte ise tedaviden önce 2.17 mm, tedaviden sonra 5.5 mm bulunmuştur (Şekil-1).

Lenfosit fonksiyonlarını gösteren in vitro testler laboratuvar imkânlarımızın kısıtlı olması nedeniyle yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus-immün sistem ilişkilerine ait gözlem ve çalışmalar Von Meyenburg'un 1940'ta insülitisi tanımlamasıyla başlar. Bunu daha sonra bilhassa juvenil tip DM'un bazı doku haplotipleriyle olan bağlantılarının saptanması ve yine bu tipin otoimmün hastalıklarla olan ilişkilerine ait klinik gözlemler izlemiştir (1,6,12,13). Erişkin tip diabette ise patogeneizde immün bozuklukların bir rolü olmadığı ve bunlardaki immün bozuklukların hiperglisemi ve ketoasidozla ilgili sekonder ve düzeltilebilir bir durum olduğu üzerinde durulmuştur (8-11).

Bazı araştırmacılar tüm diabetiklerde hücrel immün cevabı bozuk bulduklarını, fakat bunun tedavi ile düzeltilebilir olduğunu belirtirlerken (10,11), diğer ba-

Biz vakalarımızdaki gecikmiş tipte aşırı duyarlılık bozukluğunun bu kadar şiddetli oluşunu onların sosyo-ekonomik ve kültürel yetersizliklere bağlı beslenme bozukluklarına, muhtemel negatif protein dengesine ve diabetin kontrolsüz seyri- ne bağlamak istedik.

Her iki hasta grubunda da B lenfositlerin hem tedaviden önce hem tedaviden sonra artmış olarak bulunması kanımızca beklenen bir durumdur. Çünkü vakalarımızın çoğunda hastalığın kontrolsüz seyrettiği tesbit edilmiştir. Böyle vakaların sık sık çeşitli enfeksiyonlara yakalanmaları ve bunlarda humoral bağışıklığın sürekliliği olarak stimülasyona uğraması doğaldır. Bu da B lenfosit popülasyonunda artışa yol açabilir. DM'ta T lenfosit azalması sonucu T/B lenfosit oranının azaldığını belirten yayınlar vardır ki bu B lenfosit düzeyinin en azından T lenfositler gibi azalmadığı anlamına gelebilir.

Bizce sonuçlar sellüler immunité bozukluğunun erişkin tip DM'ta hiperglisemi ile ilgili sekonder ve düzeltilebilir; juvenil tip DM'ta ise muhtemelen primer ya- da sadece hipergliseminin kontrolü ile düzeltilemeyecek kadar derin ve komplike bir durum olduğu şeklinde değerlendirilebilir.

SUMMARY

CELLULAR IMMUNITY IN DIABETES MELLITUS

In this study the number of total lymphocytes, T lymphocytes and B lymphocytes was determined in 15 juvenile type, 30 adult diabetic patients and in 10 controls. Also PPD skin test was carried out in all cases. Cellular immunity before treatment was found to be defective in both groups of patients. After treatment this defect was corrected in adults, while it continued to be defective in juvenile type diabetic patients.

According to our results, it may be concluded that defects in cellular immunity in adult type diabetes mellitus are related to metabolic state and can be corrected. On the other hand, in juvenile type this defect seems primary or not correctible only by the control of hyperglycemia.

KAYNAKLAR:

1. Felig, P., Bondy.: Symposium en Diabetes Mellitus. The Medical Clinics of North America. Vol 55, Nu 4, 1971.
2. Anderson, O., Deckert, T., Nerup, J.: Immunological aspects of Diabetes Mellitus, Acta End. Suppl. 205, 1976.
3. Christy, M., Deckert, T., Nerup, J.: Immunity in Diabetes Mellitus. Clin End Metabol, 6: 305, 1977.

4. Craighead, J.E.: Current views on the etiology of insulin dependent Diabetes Mellitus The initial lesion. *N Eng J Med.* 225: 1439, 1978.
5. Lernmark, A., Freedman, Z.R., Hoffman, C.: Islet cell surface antibodies in juvenile diabetes, *N Eng J Med.* 299: 375-80, 1978.
6. Srikanta, S., Ahuja, M.S.: Type I diabetes mellitus in north India. HLA and autoimmunity, *N. Eng J Med.* 304 (19): 1175-76, 1981.
7. Colle, E., Guttman, R.D.: Spontaneous diabetes mellitus syndrome in the rat. *J Exp Med.* 154: 1237-42, 1981.
8. Eliashiv, A., Olumide, F., Nrotron, L.: Depression of cell mediated immunity in diabetes. *Arch Surg.* 113: 1180, 1978.
9. Buschard, K., Madsbad, S., Rygaard, J.: Suppressor cell activity and beta cell function in insulin dependent diabetics. *Acta path microbiol immunol.* 90: 53-57, 1982.
10. Naji, A., Kimura, H., Silvers, W.K.: Numerical and functional abnormality of T suppressor cells in diabetic rats. *J lab Clin Med.* 94 (2): 235-41, 1983.
11. Lederman, M.M., Ellner, J., Rodman, H.M.: Defective suppressor cell gene ration in juvenile onset diabetes. *J immunol.* 117: 2051, 1981
12. Cahill, C.F., Mc Davitt, H.D.: Insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 304: 1454-65, 1981.
13. Bottozzo, G.F., Cudworth, A.G. Moul, D.J., Doniach, D.: Evidence for a primary autoimmune type I diabetes mellitus *Brit Med. J.* 2: 1253-55, 1978.
14. Fairchild, R.S., Kyner, J.L., Abdov, N. I.: Specific immunoregulatory abnormality in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Lab Clin Med.* 99 (2): 175-84, 1982.
15. Jackson, R.A., Morris, M.A., Haynes, B.F.: Increased circulating Ia antigens bearing T cells in type I diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 306: 785-88, 1982.