

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP I - TİP II DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA HEPATİT B VE C
SEROPREVALANSI VE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARIYLA İLİŞKİSİ**

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ ÇETİNKAYA

DR. KADİR GİŞİ
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ – 2010

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında destek olan tez hocam Sayın Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Bu tezi almamda bana yol gösteren tezimin fikir babası Sayın Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya, Eğitimime katkıları olan anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Ekrem Doğan'a, Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya ve Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya,

Tez vakalarımı toplamamda benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Mustafa Cerit, Dr. Ebru Aydınlık ve Dr.Sedat Köroğlu'na, bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen anneme, rahmetli babama, eğitimime büyük katkıları olan abim Zeki Gişi'ye ve yengem Fatma Gişi'ye,

Sevgisini ve desteğini hep yanımda bulduğum eşim Dr. Gökçe Gişi'ye ve canım oğlum Oğuz'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hepatit B Virusu	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2.Virusun Yapısı ve Genomik Organizasyonu	3
2.1.3 Kronik HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi	4
2.1.4 HBV Enfeksiyonunda Risk Grupları ve Bulaş Yolları	6
2.1.5 Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	6
2.1.6 HBV İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı	9
2.2. Hepatit C Virusu	11
2.2.1 Tanım	11
2.2.2 Hepatit C Virüs Epidemiyolojisi Ve Bulaş Yolları	11
2.2.3 Kronik HCV Enfeksiyonunda Klinik	13
2.2.4 Kronik HCV'de tanı	14
2.3 Diyabetes Mellitus	15
2.3.1 Tanım	15
2.3.2. Epidemiyoloji	16
2.3.3. Diyabetes Mellitusun Tanı ve Etiyolojik Sınıflaması	16
2.3.4 Tip 1 Diyabetes Mellitus	19
2.3.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus	21
2.3.6 Beta Hücrelerinin Genetik Bozuklukları	21

2.3.7 İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler	22
2.3.8 Pankreasın Hastalıkları	22
2.3.9 Endokrinopatiler	22
2.3.10 İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet	23
2.3.11 İnfeksiyonlara Sekonder Diyabet	23
2.3.12 İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları	23
2.3.13 Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar	24
2.3.14 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	24
2.3.14.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar	25
2.3.14.1.1 Diyabetik Retinopati	25
2.3.14.1.2 Diyabetik Nefropati	26
2.3.14.1.3 Diyabetik Nöropati	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. KAYNAKLAR	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 HBV Genotip ve Serotiplerinin Coğrafi Dağılımı

Tablo 2.2 Dünya’ da HBV Endemisite Bölgeler

Tablo 2.3 Hepatit B’nin Serolojik Test Sonuçlarının Yorumlanması

Tablo 2.4 Dünya Nüfusu, Tahmini HCV Sayısı Ve Enfekte Hasta Sayısı

Tablo 2.5 Ülkemizde Çeşitli Gruplarda Anti-HCV Seroprevalansı

Tablo 2.6 Hepatit C’ nin Bulaş Yolları

Tablo 2.7 DM’ nin Etyolojik Sınıflaması

Tablo 2.8 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2.9 Diyabetik Nefropatinin Evreleri

Tablo 4.1 Diyabetik Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 4.2 Hastaların Diyabet Özelliklerine Göre Hepatit Serolojisi

Tablo 4.3 Hasta ve Donörlerin Demografik Özellikleri ve Hepatit Serolojisi

Tablo 4.4 Diyabetik Hepatit B ve C Pozitif Hastaların Biyokimyasal Verileri

Tablo 4.5 Diyabet süresi ile HBV ve HCV seroprevalansı arasındaki ilişki

Tablo 4.6 Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve hepatit serolojisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Doğal Seyir

Şekil 4.1 DM Hastaları Ve Donörlerde Hepatitli Hasta Sayısı

KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
Anti-GAD	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DP	Diyabetik Retinopati
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HBV	Hepatit B Virusu
HBsAg	Hepatit B Surface Antijen
HCV	Hepatit C Virus
HBcAg	Hepatit B Kor Antijen
HBeAg	Hepatit B E Antijen
HbA1c	Hemoglobin A1C
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDF	Uluslararası Diyabet Birliği(International Diabetes Federation)
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu (İmpaired Fasting Glucose)
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)
LADA	Erişkinlerin Yavaş seyirli Otoimmün Diyabeti (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
MODY	Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti (Maturity-Onset Diabetes of the Youngs)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction)
RNA	Ribonükleik Asit
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TKŞ	Tokluk kan şekeri
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diyabetik hastalar immün sistemdeki çeşitli anormalliklere bağlı olarak bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedirler. Bu tez çalışmasında da tip I ve tip II diyabetik hastalar da HBsAg ve Anti-HCV serolojisine bakarak tip I ve tip II diyabette hepatit B ve C sıklığının araştırılması, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla (nöropati, retinopati ve nefropati) ve diyabetin süresiyle hepatit B-C sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 114 tip I ve 1149 tip II DM' si olan toplam 1263 hasta alındı. Kontrol grubuna ise hastanemiz kan bankasına kan vermek için başvuran kırk yaş üstü 1482 sağlıklı kan donörü alındı. Hastalardan rutin laboratuvar testleri için alınan kanla birlikte HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV içinde kan alındı. Hepatit serolojisi triturus mikroeliza cihazıyla çalışıldı. Diyabetik hastalar diyabet süresine göre üç gruba ayrıldı ve tüm hastalar mikrovasküler komplikasyonlar yönünden tarandı. Tüm hastaların demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Diyabetik hastalarda HBsAg seropozitifliği % 3.7 ve kontrol grubunda % 1.08 bulundu. Kontrol grubu ile diyabetik grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Ayrıca tip I ve tip II diyabetiklerde HBsAg pozitiflik oranları sırasıyla % 0.8 ve % 4 olarak bulundu. Diyabet alt grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$). Diyabetik hastalarda HCV seropozitivitesi % 2.2 ve kontrol grubunda ise % 0.5 bulundu. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Tip I DM' de anti-HVC pozitifliğini % 1.75 ve tip II DM' de ise % 2.26 bulduk. Tip I ve tip II DM arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabet süresinin artmasıyla hepatit B ve C sıklığında bir artış olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ayrıca diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla HBV ve HCV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: DM' nin HBV ve HCV enfeksiyon seroprevalansını sağlıklı popülasyona göre artırdığı, ancak hepatit seroprevalansının diyabetin süresiyle ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile değişmediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Hepatit B prevalansı, Hepatit C prevalansı, Mikrovasküler Komplikasyonlar

SUMMARY

HEPATITIS B AND C SEROPREVALENCE AMONG TYPE I-TYPE II DIABETES PATIENTS AND RELATIONSHIP WITH COMPLICATIONS

Objective: Diabetic patients are susceptible to bacterial, viral and fungal infections because of different disorders in immune system. The aim of this study is to investigate a possible link between hepatitis B-C prevalence with microvascular complications (neuropathy, retinopathy and nephropathy) and duration of diabetes.

Material and Methods: Totally 1263 diabetic patients (1149 type 2, 114 type 1) were enrolled to the study. Control group was consisted of 1482 healthy blood donors who were above 40 years old. All diabetic patients were tested for HBsAg, anti-HBs and anti-HCV beside routine laboratory tests. Triturus microelisa device was used for hepatitis serology. Diabetic patients were divided into three groups according to their diabetes duration and all of the patients were scanned for microvascular complications. Demographic data of all patients were recorded.

Results: HBsAg seropositivity was 3.7% in diabetic patients and 1.08 in control group; and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). HBsAg positivity rates in type 1 and type 2 diabetics were 0.8 and 4 %, respectively. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.09$). HCV seropositivity was 2.2% for diabetics and 0.5 for control group; and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). Anti-HCV seropositivity in type 1 and type 2 diabetics were 1.75 and 2.26 %, respectively. But this difference was not statistically significant. There was no relationship between diabetes duration and hepatitis B-C prevalence ($p > 0.05$). Also, no relationship was found between microvascular complications of diabetes and hepatitis B-C seropositivity.

Conclusion: HBV and HCV seroprevalence are found to be increased in diabetes mellitus; however there was no relationship between hepatitis seroprevalence with the duration and microvascular complications of diabetes.

Key words: Diabetes mellitus, Hepatitis B prevalence, Hepatitis C prevalence, Microvascular complications

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus; insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (1,2). Diyabette kronik hiperglisemi; hücrel zararlanma, disfonksiyon ve çeşitli organlarda yetmezlikle (özellikle gözler de, böbrekler de, kalpte ve kan damarlarında) ilişkilidir (3). Diyabetes Mellitus prevalansı tüm dünyada giderek artan yaygın bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yaptığı hesaplara göre, 2003 yılı itibari ile 194 milyon olan diyabetli nüfusun, 2025 yılında 333 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik 1997–1998 yıllarında gerçekleştirilen ve rastgele olarak seçilmiş 20 yaş ve üzerindeki 24.788 kişiyi kapsayan ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) Çalışması’nın sonuçlarına göre, ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı % 7.2, IGT sıklığı ise % 6.7’dir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayısına göre, ülkemizde 2.6 milyonun üzerinde diyabetli ve 1.8 milyon civarında Glukoz Tolerans Bozukluğu (IGT) olan kişinin yaşadığı sanılmaktadır (4).

Diyabet ve karaciğer arasındaki ilişki 30 yıl öncesinden beri bilinmektedir. Diyabetin karaciğer üzerine olan başlıca etkisi hepatosteatoz olarak bilinmesine rağmen diyabetik hastalar hepatit virüs (özellikle HCV) enfeksiyonlarına açıktır ve bu sebeple diyabetik hastaların hepatit serolojisi ve transaminaz düzeylerinin incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (5).

Dünyada 350-400 milyon insanın hepatit B virusu (HBV) ve 210 milyon insanın hepatit C virusu (HCV) ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir (6). Bu iki enfeksiyon ajanı karaciğer sirozu ve karaciğer karsinomu gelişiminde önemli iki risk faktörüdür (7). Hepatitis B ve C virüs epidemiyolojik olarak birçok hastalıkla birlikte bulunabilir. Ayrıca immün sistemi baskılayan hastalıklarla birlikteliği de sıktır (8).

Birçok çalışmada hepatitis B ve hepatitis C enfeksiyonunun diyabetes mellituslu olgularda daha sık olarak saptandığı bildirilmiştir. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun diyabetes mellitus için bir risk faktörü olarak ileri sürülmesi diyabetes mellitusun da hepatit C virüsü enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini gündeme getirmiştir (9). Mason ve arkadaşlarının 1999’da yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, HCV enfeksiyonu

prevalansı, diyabeti bulunan bireylerde sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%4.2'ye karşın %1.6) (10).

Bu tez çalışmasında tip I ve tip II diyabetik hastalar da HBsAg ve Anti-HCV serolojisine bakarak tip I ve tip II diyabette hepatit B ve C sıklığının araştırılması, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla (nöropati, retinopati ve nefropati) ve diyabetin süresiyle hepatit B ve C sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HEPATİT B VİRUSU

2.1.1.Tarihçe

Hepatit B virusu (HBV) ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında 'Avustralya antijeni' olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak 'Dane Partikülleri' adını almıştır. Bunu izleyen yıllarda çeşitli çalışmalarda virusun genomik yapısı ve proteinleri karakterize edilmiştir (11).

2.1.2.Virusun Yapısı ve Genomik Organizasyonu

Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus genusunda yer alır. Sadece insanları ve şempanzeleri enfekte etmektedir. HBV küçük, zarflı bir DNA virusudur ve diğer DNA viruslarından farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan oldukça küçük ve kısmen çift, kısmen tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur, bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virusu olmasına rağmen revers transkriptaz (RT) enzimini kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Zarflı bir virus olmasına rağmen eter, düşük pH ve ısıya oldukça dirençlidir. Bu özellikler, virusun kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (12). HBV'nin A'dan H'ye kadar sekiz majör genotipi vardır. Bunun dışında HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre, ortak 'a' determinantı taşıyan ve 9 grupta incelenen HBV serotipleri tanımlanmıştır (Tablo 2.1). S geninin dizi analizi hem genotipleri hem serotipleri tanımlayabilmesine karşın, genotipler ve serotipler tam olarak birbiri ile örtüşmemekte, serotip benzerlikleri genetik ilişkiyi doğrulamamaktadır. Virusun coğrafi dağılımı ile genotiplerin serotipe göre daha uyumlu olduğu ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarda daha yararlı olduğu belirlenmiştir (13).

Tablo 2.1 HBV genotip ve serotiplerinin coğrafi dağılımı (13)

Genotip	Serotip	Coğrafi dağılım
A	adw2 ayw1 ^b ayw2 adw4 ^b	Kuzeybatı Avrupa, ABD, Sahara-altı Afrika, Doğu Afrika, Japonya, Filipinler Orta Afrika, Kenya Güney Afrika, Malawi Venezuela
B	adw2 ayw1 adr ^b	Endonezya, Çin, Japonya Güneydoğu Asya, Vietnam, Endonezya, Filipinler, Brezilya Venezuela
C	adrq+ adrq- ayr adw adw2 ayw2 ayw3 aywr	Kore, Çin, Japonya Polinezya Vietnam Tibet Japonya, Filipinler, Doğu Asya Tibet Avustralya(Aborjinler) Japonya
D	ayw2 ayw3 ayw4 ^b adw3 ^b	Afrika, Akdeniz, Hindistan, Tunus, Doğu Avrupa Akdeniz, Doğu Avrupa Orta ve Batı Afrika, ABD Orta Amerika
E	ayw4	Orta ve Batı Afrika, Nijerya
F	adw4 adw4q adw2 ^b ayw4 ^b	Fransa, Alaska, Venezuela, Brezilya, Kolombiya Amerika yerlileri, Polinezya Venezuela Venezuela, Orta Amerika
G	adw2	Fransa, A.B.D
H	adw4	Latin Amerika'nın kuzey kısmı, Orta Amerika ve Meksiko

2.1.3 Kronik HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

HBV virus enfeksiyonu halen tüm dünyada en önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri serolojik olarak eski veya yeni enfeksiyon delillerine sahiptir. Değişik bölgelerden yapılan prevalans ve hastalık sonuçları ile ilgili çalışmalar HBV' nin tüm siroz vakalarının %30' undan tüm hepatosellüler kanser (HCC) vakalarının ise %53' ünden sorumlu olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada tahmini olarak 350 milyon kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu ve bunun da dekompanse siroz veya HCC' den yaklaşık yıllık bir milyon ölüme neden olduğu düşünülmektedir (14).

Bu enfeksiyonun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. HBsAg pozitifliği dünya genelinde % 0.1-2 arasındadır. Hepatit B enfeksiyonu açısından kırsal kesimde oturanların daha fazla risk altında olduğu belirtilmektedir. HBV için düşük endemisite bölgelerinde oturanlarda HBsAg prevalansı % 0.1-2, orta endemisite bölgelerinde oturanlarda % 2-5 ve yüksek endemisite bölgelerinde oturanlarda ise % 5-20 oranındadır (Tablo 2.2). Toplum genelinde yapılan taramalarda ülkemiz genelinde HBsAg pozitifliği % 1.7-21 arasında değişmektedir. Türkiye yaklaşık % 6 prevalansla orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. Ülkemizde HBsAg pozitifliği anlamlı olarak erkeklerde daha yüksektir (15).

Ülkemizde diğer Akdeniz çevresi ülkelerde olduğu gibi genotip D ile enfeksiyon yaygındır. Serolojik subtip ise ayw'dir (16). Ülkemizde yaklaşık 4 milyon insanın HBV taşıdığı tahmin edilmektedir (17).

Tablo 2.2 Dünya' da HBV Endemisite Bölgeler (15)

Özellik	Yüksek endemisite	Orta endemisite	Düşük endemisite
Kronik enfeksiyon oranı (%)	5-20	2-5	0.1-2
Bölgeler	Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi, Sahra altı Afrika	Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika, Orta Doğu	ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda
Enfeksiyonun alındığı yaş	Perinatal, erken çocukluk dönemi	Çocukluk dönemi	Yetişkin yaş
Geçiş yolu	Maternal ve perinatal	Perkütan	Seksüel, perkütan

2.1.4 HBV Enfeksiyonunda Risk Grupları ve Bulaş Yolları

Risk grupları:

- Yüksek ve orta endemisiteye sahip bölgelerde doğan ve bu bölgelerden evlat edinilen kişiler,
- HBsAg pozitif kişilerle cinsel temasta bulunanlar,
- HBsAg pozitif kişilerin 1. derece akrabaları,
- HBsAg pozitif kişiyle aynı evde yaşayanlar,
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı bulunan kişiler,
- Birden çok cinsel partneri bulunan ve cinsel yolla geçen hastalık öyküsü bulunanlar,
- Homoseksüeller,
- Hapishanelerde yaşayan kişiler,
- Kronik ALT ve AST yüksekliği bulunan kişiler,
- HCV ya da HIV ile enfekte kişiler,
- Diyaliz hastaları,
- Tüm gebe kadınlar,
- Sık kan ve kan ürünleri alanlar,
- Kan ve kan ürünleri ile mesleği nedeniyle sık sık temas eden meslek sahipleri,
- İmmün yetmezliği bulunanlar veya uzun süre immün süpressif tedavi görenler (18,19).

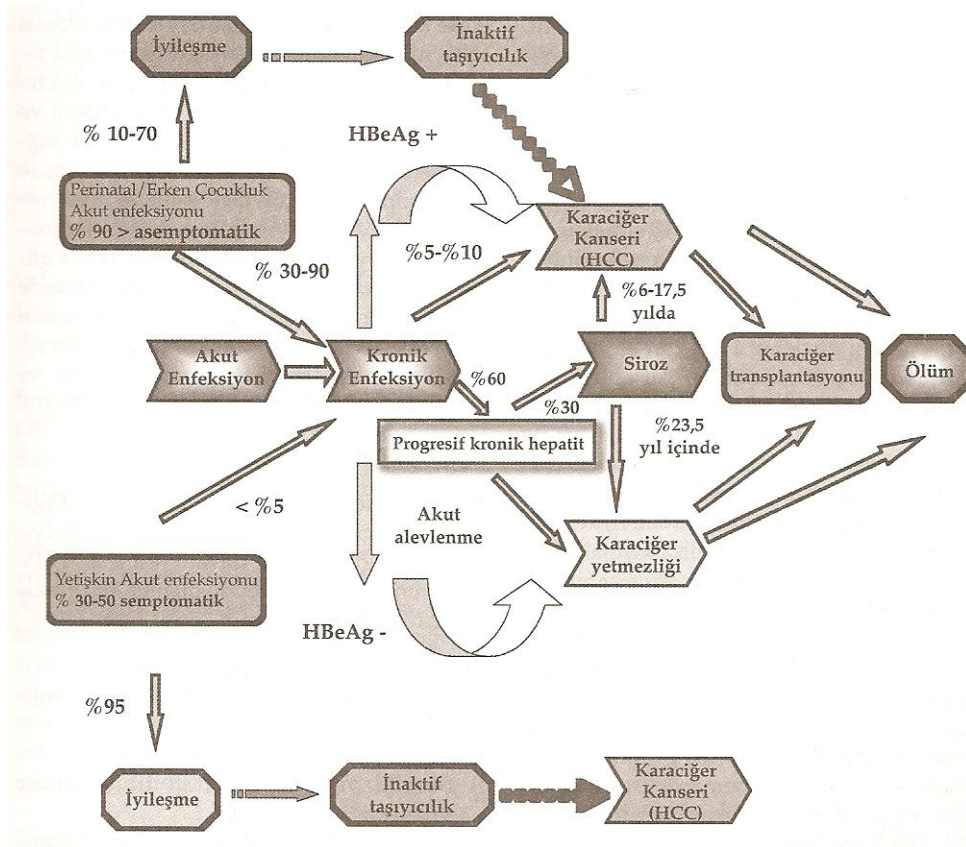
HBV' nin dört ana bulaş yolu vardır. 1- Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kutanöz temas (perkütan). 2- Cinsel temas: En çok risk taşıyanlar homoseksüeller. 3- Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal). 4-Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile bulaştır (horizontal).

2.1.5 Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

Kronik HBV enfeksiyonu: Hepatit B virusu varlığının ve karaciğerde nekroinflamatuvar aktivitenin 6 aydan fazla devam etmesi beraberinde HBV DNA' nın anlamlı düzeyde ölçülebilir olması ($>10^4$ kopya/ml) ile karakterizedir. Kronik HBV enfeksiyonunda doğal seyrin en önemli belirleyicisi virüsün alındığı yaştır. Yaşla birlikte coğrafik dağılım ve alınış şeklide doğal seyri belirlemektedir. Yeni doğan döneminde anneden enfeksiyonu alanlar $>90\%$, yenidoğan dönemi sonrası ile 5 yaş

arasında enfeksiyonu alanlar %30 ve erişkin dönemde enfeksiyonu alanlarda ise %1-5 oranında enfeksiyon kronikleşir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri dört faza bölünmektedir (Şekil 2.1) (14).

Şekil 2.1 Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Doğal Seyir (14)



1. İmmün tolerans fazı: Esasen doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınan enfeksiyon ile ortaya çıkmaktadır. Nadiren de geç çocukluk ve erişkin dönemde de olabilmektedir. Muhtemelen konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV olabildiğince replike olmakta, fakat immün yanıt olmadığı için karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis gelişmemektedir. Bundan dolayı transaminaz düzeyleri normal olmaktadır. Bu dönem genellikle çok düşük spontan HBeAg serokonversiyonu ile birlikte 10-30 yıl sürmektedir (14).

2. İmmün klirens (temizlenme) dönemi (HBeAg+ kr HBV): İmmün sistem matür hale geldikçe genellikle adolesan dönem veya erişkin yaşlarda HBV' ye karşı yetersiz de olsa immün yanıt gelişir. İmmün tolerans fazından bu döneme geçiş genellikle yaşamın 2. ya da 3. dekatında olur. Bu dönemde bazı hastalar tamamen

asemptomatik olabilirken bazı hastalar semptomatik olarak akut hepatiti taklit eden ve hatta fulminan hepatik yetmezliğe gidebilen hepatit atakları geçirebilirler. Bu dönemde, enfeksiyonun alınış yaşına, etnik kökene ve HBV genotipine bağlı olarak değişik oranlarda HBeAg spontan serokonversiyonu meydana gelir. Bu dönem yıllarca ya da on yıllarca sürebilir. Genotip B, HBV' ye sahip olanlarda genotip C' ye sahip olanlara göre serokonversiyon oranı daha yüksek ve daha erken yaşta olmaktadır. HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen kişilerin yaklaşık %12-20' si, hepatitin süresi ve hepatik atak sıklığına bağlı olarak, 5 yıl içinde siroz ve komplikasyonları ile sonuçlanan ciddi karaciğer hasarına sahip olurlar (14).

3. Düşük veya non-replikatif faz (İnaktif HBsAg taşıyıcısı):

İmmün temizlenme döneminin sonunda virüsün replikasyonunun azalması, dolayısıyla immün cevabın yatışmasıyla transaminazların normal, virüs replikasyonunun çok az, nekroinflamatuvar aktivitenin hafif olduğu bir döneme girilir. İmmün temizlenme dönemi çok aktif ve uzun sürerse inaktif dönemde bile hastalar siroz olarak karşımıza gelebilirler. Aksi takdirde inaktif taşıyıcılık söz konusu olur ve prognoz çok iyidir.

Serokonversiyon genellikle hepatitin stabilize olması, ALT seviyelerinde normalleşme ve HBV DNA' nın tesbit edilemez veya çok düşük (<1000 kopya/ml) seviyelerine gerilemesi ile karakterizedir. Bu durum inaktif taşıyıcılık durumu olarak adlandırılır. Hastaların çoğu genellikle uzun yıllar bu fazda devam eder. Erişkin inaktif HBsAg taşıyıcılarının uzun dönem takip çalışmalarında bu kişilerin %15-24' ünde HBeAg negatif kronik hepatit geliştiğini ve bunların %1-17'sinde HBeAg reversiyonu olduğunu bildirmektedir. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında bu spontan seroreversiyonlara ek olarak immün süpresif tedavilerle veya kemoterapi ile HBV replikasyonu yeniden aktive olabilmektedir (14).

4. HBeAg negatif kronik hepatit (Reaktivasyon dönemi):

İnaktif döneme giren hastaların bir kısmında virüs replikasyonu ve karaciğerdeki hücre harabiyeti geri döner. Bu hastalarda mutant HBV' ye bağlı olarak HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. İnaktif taşıyıcıların yaklaşık 1/3 ünde HBeAg reversiyonu olmadan kronik hepatit tekrarlayabilir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri önceki iki

döneme göre daha düşüktür. HBeAg negatif kronik hepatit B Genotip D' nin yaygın olduğu Doğu Avrupa' da ve Genotip C' nin yaygın olduğu Asya'da yaygındır.

HBeAg negatif hastalar genellikle HBeAg pozitif kişilere göre daha yaşlı (Ortalama 36-45 yaş) ve başvurularında siroz olma ihtimalleri daha yüksektir. Kalıcı spontan remisyon nadirdir (% 6-15) ve uzun dönem prognozu HBeAg pozitif hastalardan kötüdür. Antiviral medikasyonlara yanıt verir, ancak kesildikten sonra relaps sıklığıdır.

2.1.6 HBV İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı:

Serolojik tanı yöntemleri: HBV ile enfeksiyon oluştuğunda organizmada virüse ait çeşitli antijenlere (HBsAg, HBcAg ve HBeAg) karşı antikorlar meydana gelmektedir. HBV enfeksiyonlarının özgül tanısı için hasta serumunda bu antijenlerin ve antikorların varlığı araştırılmaktadır. Bu amaçla ELİSA testleri kullanılmaktadır. Akut HBV enfeksiyonu sırasında HBsAg serumda ilk saptanan antijendir. HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca serumda saptanır ve iyileşme ile sonlanan olgularda 2-6 ay içinde azalarak ortadan kaybolmaktadır (20,21). Hepatit B'nin serolojik test sonuçlarının yorumlanması tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüneyi gösterir. Anti-HBs ile birlikte Anti-HBc IgG pozitifliği doğal immüneyi, sadece Anti-HBs pozitifliği aşılama ile olan koruyuluculuğu gösterir. Akut HBV enfeksiyonundan sonra HBsAg serumda 6 aydan uzun süre pozitif kalıyorsa bu durum bize hastalığın kronikleştiğini düşündürür. HBeAg viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir. 10 haftadan uzun süre pozitifliğinin devam etmesi enfeksiyonun kronikleşeceğinin belirtisidir. Anti-HBcIgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar. IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. Anti-HBcIgM ile ilgili en önemli özelliklerden biri, akut enfeksiyon sırasında pencere döneminde (Anti-HBs ve HBsAg'nin saptanamadığı dönemde) enfeksiyonun tek göstergesi olabilmesidir. Anti-HBcIgG HBV'ye maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir (21,22).

Moleküler Tanı Yöntemleri: Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif yönden viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PZR yöntemleri bulunmaktadır. HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle

kronik hepatitlerde HBV DNA bakılması zorunlu hale gelmiştir. Moleküler tanı konusunda en önemli gelişme real time PZR tekniğinin ortaya çıkmasıdır. Böylece kantitatif sonuçlar daha kısa sürede verilmekte ve farklı HBV genotipleri saptanabilmektedir (21,22).

Tablo 2.3 Hepatit B'nin serolojik test sonuçlarının yorumlanması (20)

HBsAg	Negatif	Duyarlı
Anti-HBc	Negatif	
Anti-HBs	Negatif	
HBsAg	Negatif	Aşılamaya bağlı bağışık
Anti-HBc	Negatif	
Anti-HBs	Pozitif	
HBsAg	Negatif	Doğal enfeksiyona bağlı bağışık
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBs	Pozitif	
HBsAg	Pozitif	Akut enfeksiyon
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Pozitif	
Anti-HBs	Negatif	
HBsAg	Pozitif	Kronik enfeksiyon
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBc IgM	Negatif	
Anti-HBs	Negatif	
HBsAg	Negatif	Dört değişik yorum mümkün ^a
Anti-HBc	Pozitif	
Anti-HBs	Negatif	

a- Yorumlar

- 1- Akut HBV enfeksiyonunun düzelmesini gösterebilir
- 2- İmmünite tam gelişmemiştir ve test çok düşük miktarda olan serum anti-HBs seviyesini saptayabilecek kadar duyarlı değildir
- 3- Yalancı pozitif anti-HBc'yi gösteriyor olabilir
- 4- Kronik olarak enfekte olabilir ve serumdaki HBsAg düzeyi saptanabilir seviyenin altındadır

2.2.HEPATİT C VİRUSU

2.2.1 Tanım

Non-A non-B hepatitler 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında transfüzyon yapılanların %7-10'unda gözlemlendi. 1987'lerden önce HCV ile kontamine kan ürünü alanlar ve intravenöz (iv) ilaç bağımlılarının %70-90'ında HCV enfeksiyonu gelişti. 1989'da HCV enfeksiyonu tanımlandı. HCV enfeksiyon oranları enfeksiyonu tanımlayan testlerin kullanıma girmesi ile azaldı (22,23).

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesinde yer alan Hepacivirüs genusunun tek üyesidir. Tek pozitif sarmallı RNA'dan oluşan bir genoma sahiptir. HCV genomu önemli ölçüde dizi değişikliği gösterir. En az 6 majör genotip (1'den 6'ya) ve 100'den fazla subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımları da farklıdır. Türkiye'de en sık görülen, genotip tip 1b enfeksiyonudur. Kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ciddi karaciğer hastalıklarının önde gelen etkenlerindedir (24).

2.2.2 Hepatit C Virüs Epidemiyolojisi Ve Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak bulunan, ciddi bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır (25). Gelişmiş ülkelerde anti-HCV sıklığı %1-2 arasında değişmektedir. Avrupa ve Afrika'nın doğu bölgelerinde enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. A.B.D.'de genel popülasyonda anti-HCV pozitifliği %1.8 iken kan donörlerinde bu oran %0.5 olarak rapor edilmiştir. ABD'de kronik hepatitlerin %40'ından HCV'nin sorumlu olduğu ve bu hastalıktan her yıl 8000-10000 kişinin öldüğü bildirilmektedir. Kronik HCV hastaları en sık 30-49 yaş grubunda görülmektedir. Kronik enfeksiyon erkeklerde ve Afrika kökenli

Amerika'lılarda daha sıktır. Kıtalara göre toplam nüfus ve HCV enfeksiyonu sıklığı Tablo 2.4'de gösterilmiştir (26).

Tablo 2.4 Dünya Nüfusu, Tahmini HCV Sayısı Ve Enfekte Hasta Sayısı (26)

Kıta	Nüfus (2003)	HCV sıklığı (%)	Enfekte hasta sayısı (2003)
Afrika	857.087.413	5.17	44.311.419
Asya	3.816.573.388	3.55	135.488.355
Amerika	867.610.839	1.93	16.744.889
Avrupa	728.996.759	1.75	12.757.443
Avustralya	31.919.758	1.88	600.091
Toplam	6.302.188.157	4.41 (ortalama)	209.902.197

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2.4 arasında değişmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda anti-HCV sıklığı %0.05 ile %51.6 arasında bildirilmektedir (tablo 2.5). Kan donörlerindeki oranlar genellikle %1'i geçmemektedir.

Tablo 2.5 Ülkemizde Çeşitli Gruplarda Anti-HCV Seroprevalansı (26)

Risk grubu	Çalışılan örnek sayısı	Anti-HCV sıklığı (%)	Kaynak
Sağlıklı popülasyon	568	1.2	69
Kan donörleri	19.644	0.16	70
Sağlık çalışanları	199	1	71
Kan donörleri	1.116	1.52	72
Kan donörleri	58.320	0.62	73
Hemodiyaliz hastaları	59	6.8	74
Doğurganlık yaş grubu kadınlar	1.000	1.3	75
Kan donörleri	12.954	0.05	76
Hemodiyaliz hastaları	64	51.6	77
Sağlıklı popülasyon	9.882	2.6	78
Tip II diabetes mellitus hastaları	237	7.1	79
Berberler	93	2.2	80
Kan donörleri	1.874	0.8	81
Sağlık çalışanları	496	0.2	82
Diş hekimliği çalışanları	87	1.4	83

HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri intravenöz uyuşturucu ilaç kullanımı, 1990'dan önce kan transfüzyonu, hemodiyaliz, enfekte bir anneden doğan çocuktur. Diğer risk faktörleri ise özellikle HCV ile enfekte biriyle cinsel temas oluşturmaktadır. 1990' dan sonra kan örneklerinde tarama testlerinin rutine konulması sonucu kan ürünleriyle bulaş oldukça azalmıştır (26). Hepatit C' nin bulaş yolları tablo 2.6' da gösterilmiştir.

Tablo 2.6 Hepatit C' nin Bulaş Yolları (26)

Parenteral bulaş	Şüpheli parenteral bulaş	Non-parenteral bulaş
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	Akupunktur	Anneden bebeğe geçiş
Hemodiyaliz	Sağlık personeli	Cinsel yolla bulaş
Organ transplantasyonu		İntrafamilial bulaş
Nazokomiyal bulaş		
İntravenöz ilaç bağımlılığı		

2.2.3 Kronik HCV Enfeksiyonunda Klinik

HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir. Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde enfekte olan kişilerde HCV klerensi yaşlılara göre daha yüksektir. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Genellikle kan bağıışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen fark edilir. Kronik hepatit C' de en sık bildirilen semptom yorgunluktur. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez. Kronik HCV enfeksiyonunun

en önemli sonucu hepatik fibrozis ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir (27). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde olurlar. Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol alımı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar fibrogenezde bağımsız kofaktörlerdir (28,29).

Kronik HCV'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 civarında, mortalite ise yılda %2-6 oranında gerçekleşir (27).

2.2.4 Kronik HCV'de tanı

Serolojik testler: Kronik HCV enfeksiyonunun tanısında bugün için en pratik yöntem kanda ELIZA ile anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar immüniteyi değil, HCV enfeksiyonunu gösterir. 3.kuşak ELIZA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olup %99' dur (30). Virüs alındıktan 4-10 hafta sonra kanda virüs antikorları saptanabilir. İmmünsüprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında antikor saptanamayabilir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun anti-HCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle test tekrarına gerek yoktur. Günümüzde HCV genotipleri kompetitif ELIZA yöntemiyle tesbit edilebilmektedir. Fakat subtip ayrımı yapılamamaktadır (28).

Moleküler testler: HCV-RNA tayini kronik HCV enfeksiyonunun tanısında en duyarlı yöntemdir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV-RNA pozitif bulunabilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan asemptomatik taşıyıcılarda HCV-RNA pozitif bulunabilmektedir (31). HCV-RNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır. Kalitatif HCV-RNA testler klasik PCR, Real-Time (RT)-PCR ya da transcription mediated amplification (TMA) tekniğine dayanır. Duyarlılığı kantitatif testlerden fazladır. 50 IU/ml nin altındaki viral yük saptanabilir (31). Tüm genotipler için sensitivitesi eşittir. HCV-RNA pozitifliğinin gösterilmesi, HCV enfeksiyonunu göstermede oldukça güvenilir bir yoldur. Viral yükün tesbit edilmesinde kantitatif PCR ya da branched-DNA teknikleri kullanılır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonel unite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (28).

Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Viral yükün bilinmesi tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Tedavinin 12.haftasından sonra viral yükte 2 logdan fazla düşme yoksa kalıcı viral yanıt çok düşüktür ve tedavinin sonlandırılması önerilir.

2.3 DİYABETES MELLİTUS

2.3.1 Tanım

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (2). Tip II diyabet dünya çapında hızla yayılan hastalıklardan biridir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diabetes mellituslu olacağı tahmin ediliyor (32).

Diyabetik hastaların çoğu etiopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Bunlardan ilki; tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün (% 80–90) veya nedeni bilinmeyen (% 10–20) bir sebeple, pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. İkincisi; tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (2).

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları görme kaybına kadar gidebilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir (2). Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkar. Diyabetli hastalar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı da oldukça artmıştır.

2.3.2. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus (DM) batı toplumlarının yaklaşık % 3-5'inde görülmekte olup hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran % 1 dolaylarında iken Avustralya'daki aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde, Mikrogenezya'daki Nauruan'larda % 20-45 arasında bulunabilmektedir (33). Değişik toplumlardaki bu denli farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur (34). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı % 7.8 dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı % 38 oranında artış göstermiştir (35).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama % 1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansının erişkin yaş nüfusta % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6.7 olarak bildirilmiştir (4). Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur.

2.3.3. Diyabetes Mellitusun Tanı ve Etiyolojik Sınıflaması

Diyabetin tanısı ile ilgili kriterler son 20 yıl içinde önemli ölçüde değişime uğramıştır. 1979 yılında ABD'de "National Diabetes Data Group" ve 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin tanısı ve sınıflandırmasına bir standardizasyon getirebilmek için çalışmalara başlamış ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olarak adlandırılan yeni bir alt grup belirlenmiştir. IGT plazma açlık glukozunun diyabet tanısı koydurmadığı, ancak glukoz yüklenmesinden sonraki 2. saat plazma glukozunun yüksek

olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Diyabet ile bozuk glukoz toleransının arasındaki çizgi, diyabetin kronik komplikasyonlarının başladığı sınır olarak kabul edilmektedir.

DM ve IGT için tanı kriterleri son olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve WHO tarafından yeniden değiştirilmiştir. Hem ADA hem de WHO diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ölçümünü esas almaktadır. Bunun nedeni açlık plazma glukoz ölçümünün klinikte kolay uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi ve değişkenliğin az olması nedeniyledir. ADA ve WHO ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) açlık plazma glukoz değerini diyabet için tanı kriteri olarak kabul etmiştir (2).

WHO kriterlerine göre diyabet aynı zamanda 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) olması ile de konabilir. Bozulmuş glukoz toleransı WHO'ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140–200 mg/dl arasında olduğu durumdur. ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni ara grup ise, açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). Bu durumda ise açlık kan glukozu 100-126 mg/dl arasındadır. Gerek IFG gerekse IGT'si olan bireylerde diyabet oluşma riski oldukça fazla olduğu için prediyabetik olarak kabul eden otörler vardır. Gebelik varlığı dışında IFG ve IGT, birer klinik durum olarak ele alınması gereken bozukluklar değildir, ancak bu kişilerdeki diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla oluşu önemsenmeli ve ona yönelik önlemler alınmalıdır. IFG ve IGT'nin metabolik sendromla birlikteliği bilinmektedir. Bu gruplarda diyabet riskinin azaltılması ve kardiyovasküler olayların sıklığının azaltılması için yapılacak girişimlerin diyabet riskini 5 yıl için % 25-60 oranında azalttığı bildirilmiştir (36).

Ortalama % 5-10 arasında kilo kaybı ve bunun kontrolü, sıkı egzersiz programının içinde olduğu “yaşam tarzı değişikliği” ile yapılan klinik çalışmalarda bu oran % 58 bulunmuştur. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı farmakolojik ilaçların IGT'li bireylerde kullanımı, yine 5 yıl içinde % 25-35 arasında diyabeti önleyebildiği gösterilmiştir (36).

Tablo 2.7 DM' nin Etyolojik sınıflaması (3)

1. Tip 1 DM

Otoimmün kökenli

İdiopatik

2. Tip 2 DM

İnsülin rezistansı ön planda

İnsülin sekresyon defekti ön planda

3. Diğer spesifik tipler

Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler

İnsülin etkisindeki genetik defektler

Egzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç yada kimyasal ajanlar

Enfeksiyonlar

Nadir görülen immün aracılı diyabet

Diğer genetik sendromlar

4. Gestasyonel DM

Diyabetes Mellitusun Tanısı (3)

1. Diyabet semptomları (susama, idrar miktarında artış, açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte tesadüfen bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ve üstünde olması veya

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dl (7,0 mmol /L) ve üzerinde olması veya

3. Standart 75 gr glukoz yüklemesi sonrası 2. saat değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.

Bu üç kriter diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden değerlendirerek oluşturdukları son önerilerdir. Yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş glukoz toleransına bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose =IFG) denilmektedir. Bozulmuş açlık glukozu gece açlığı takiben AKŞ' nin 100-126 mg/dl arasında olmasıdır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 2.saat glukozunun ≥ 140 mg/dl - 199 mg/dl arasında olmasıdır (3,37).

Tablo 2.8 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (37)

	Normal	Bozuk	Diyabetes
	Glukoz toleransı	Glukoz toleransı	Mellitus**
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	<100	100-125	≥ 126
Glukoz yüklemesi sonrası 2. saat değeri*	<140	$\geq 140-199$	≥ 200

*Test öncesi 3 gün en az 150-200 gr karbonhidratlı diyet verilen kişi gece yarısından sonra 300cc su içerisinde çözülmüş 75 gr glukoz verilmelidir.

**Açlık kan şekeri 126mg/dl ve üzerinde sonraki bir gün doğrulanırsa tanı diyabetes mellitustur.

2.3.4 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 20 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır. Günümüzde genel popülasyondaki % 0.5-1 görülme oranı ile halen çocukluk döneminde astım ve mental retardasyondan sonra 3. sırada gelen en önemli ciddi kronik hastalıktır (38).

Pankreasın beta hücrelerinin otoimmün ve ya idiyopatik nedenlerle harabiyeti sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden klinik bir durumdur. Beta hücrelerinin otoimmün tahribine ilişkin belirteçler; adacık hücresi antikoru (ICA), insüline karşı antikor (IAA), glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (Anti-GAD), tirozin fosfotaza karşı antikor (IA-2, IA-2B) sayılabilir. Tip 1 diyabetlilerde hipergliseminin ilk saptandığı dönemde bu antikorların bir veya birkaçı % 85–90 olguda pozitif bulunabilmektedir. Tip 1 diyabet ayrıca HLA genlerinden DQA ve DQB ile yakın ilişki içindedir. HLA-DR/DQ genleri diyabete yatkınlığı arttırabilir veya koruyucu özellik gösterebilir (39).

Tip 1 diyabetin otoimmün formu, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücrelerinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar (40).

Otoimmün tip 1 diyabetli hastalar arasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, myastenia gravis, otoimmün hepatit ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara eğilim fazladır ve bu hastalıklar diyabeti olmayan popülasyona göre daha sık görülür (41). Tip 1 diyabet tanısı konan olguların bir kısmında hiçbir etiyoloji tanımlanamaz (idiyopatik) ve otoimmün belirteçler negatiftir. Bu olguların bir kısmında mutlak insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim görülür. Tip 1 diyabetli hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye uymaktadır ve bu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenli insanlardır. Bu hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinin ve ketoasidoz tablosunun nöbetler şeklinde ortaya çıktığı bir hastalık halindedir. Bu hastalardaki insülin tedavisine gereksinim de bu nöbetlere bağlı olarak ortaya çıkıp kaybolabilmekte, gelip geçici olabilmektedir (41).

2.3.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet heterojen bir hastalıktır. Karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 2 DM, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (% 80-90). Prevelansı yaş ve obezite ile paralel artış göstermektedir. Aile öyküsü önemlidir. Tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 90'nın üzerindedir. Tip 2 DM'nin alt grubu olarak kabul edilen MODY "Maturity onset Diabetes of the Young" tipi diyabette otozomal geçiş belirlenmiştir. Genellikle 25 yaş öncesinde görülen monogenik, beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu tip diyabette gençlerde hafif hiperglisemiyle seyretmekte ve ketozise dirençli görülmektedir.

Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalardır ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar mevcuttur. Diyabetik ketoasidoz koması şiddetli infeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda sıklıkla görülen koma türü, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperozmolar non-ketotik komadır (38).

Tip 2 diyabetin doğal seyirinde 3 faz vardır. Başlangıçta birinci fazda insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glukozu normaldir. Bu dönemde hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandial hiperglisemi başlamıştır. Üçüncü fazda ise insülin rezistansında değişiklik olmamasına rağmen insülin sekresyonu azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi ile aşikâr DM meydana gelmektedir (38).

2.3.6 Beta Hücrelerinin Genetik Bozuklukları

Günlük klinik pratikte diyabet hastalarının hemen tamamını tip 1 (% 10–15) ve tip 2 (85–90) DM oluşturur. Daha nadir görülmekle birlikte diyabete yol açan başka nedenler de vardır. Örneğin, beta hücrelerinde genetik defektlerin bulunduğu, sıklıkla erken yaşta başlayan (genellikle 25 yaş öncesi), orta derecede hiperglisemi ile seyreden ve genellikle otozomal dominant kalıtım gösteren hastalıklar tariflenmiştir. Bu

hastaların aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır ve bakılan otoantikolar negatif bulunur. Ketoasidoza genellikle eğilim yoktur. Bu tip diyabet MODY olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda esas bozukluk insülin sekresyon bozukluğudur. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimaldir. Günümüze kadar MODY ile ilgili, değişik kromozomlarda, mutasyonlara bağlı 6 tipi tanımlanmıştır. Bunlardan en sık görüleni 12. kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF)-1a bozukluğuna bağlı olanıdır (42).

2.3.7 İnsülin Etkisindeki Genetik Defektler

İnsülin etkisindeki genetik anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve oldukça seyrek görülür. İnsülin reseptöründe mutasyonlarla giden metabolik anormallikler, hiperinsülinemiden ciddi diyabete kadar değişkenlik gösterebilir. Bu mutasyonları olan bazı kişilerde akantozis nigrikans görülebilir. Kadınlarda virilizasyon, büyük ve kistik overler bulunabilir. Önceden bu sendrom tip A insülin rezistansı olarak adlandırılırdı. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromu insülin reseptör geninde mutasyonlar ve ciddi insülin rezistansı ile giden pediatrik sendromlardır (43,44).

2.3.8 Pankreasın Hastalıkları

Pankreatit, travma, infeksiyonlar, pankreatektomi, pankreas kanseri gibi durumlarda diyabet görülebilir. Kanser haricinde ki diğer durumlarda diyabetin ortaya çıkabilmesi için pankreastaki hasarın çok fazla olması gerekir. Ancak pankreasın az bir kısmını tutan adenokarsinomlar da henüz anlaşılamayan bir mekanizma ile insülin salgısını bozarak diyabete neden olabilir. Bunların dışında kistik fibrozis ve hemokromatozis, beta hücre fonksiyonlarını bozarak diyabete yol açabilir (45).

2.3.9 Endokrinopatiler

İşlevsel olarak insülin etkisine karşıt hormonlar (örn; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) kan şekerini yükseltebilir ve bu hormonların aşırı salınması

diyabete neden olabilir. Akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma bu yolla diyabet oluşumuna neden olabilir. Bu durumlar genellikle insülin sekresyonunda daha önce bozukluklar bulunan kişilerde ortaya çıkar. Hormon fazlalığı düzelince veya tümör ortadan kaldırıldıktan sonra hiperglisemide de düzelme görülür (45).

2.3.10 İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet

Pek çok ilaç ve kimyasal madde diyabete neden olabilir. Bazı ilaçlar direkt beta hücre fonksiyonunu bozarken (interferon, diazoksit, beta blokerler, pentamidine, vacor), bazıları ise insülin etkisini bozabilir (nikotinamid ve glukokortikoidler gibi) (46).

2.3.11 İnfeksiyonlara Sekonder Diyabet

Rubella, Coxakivirüs B, CMV, Adenovirüs enfeksiyonlarının diyabet ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Bu enfeksiyonların seyri sırasında beta hücresinin direkt olarak virüs tarafından harabiyeti veya virüs üzerindeki bir protein zincirinin beta hücre üzerindeki bir protein zinciri ile benzerlik göstermesinin sonucu, beta hücresinin tahribatına neden olabilecek otoimmün olayları başlatabilmesi neticesinde diyabet ortaya çıkabilmektedir(47).

2.3.12 İmmün Kaynaklı Diyabetin Sık Görülmeyen Formları

“Stiff-man” sendromu aksiyal kasların ağrılı spazmları ile giden santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. Hastalarda genellikle yüksek titrelerde anti-GAD antikorları bulunur ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir (48).

Anti-insülin reseptör antikorları, insülin reseptörlerine bağlanarak, hedef hücrelerde insülinin reseptörlerine bağlanmasını bloke ederler ve diyabete neden olurlar. Ancak bazı vakalarda bu antikorlar reseptöre bağlandıktan sonra insülin agonisti olarak etki ederler ve hipoglisemiye neden olurlar. Anti-insülin reseptör antikorları sıklıkla sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunurlar. Ciddi

insülin rezistansı olan diğer durumlardaki gibi anti-insülin reseptör antikörleri olan kişilerde sık olarak akantozis nigrikans bulunur (49).

2.3.13 Diyabete Eşlik Edebilen Genetik Sendromlar

Pek çok genetik sendrom artmış diyabet insidansı ile birlikte dir. Bu sendromlar Down Sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunu içerir. Wolfram sendromu insülin eksikliği ve otopside beta hücre yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Ek bulgular diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılığı içerir (45).

2.3.14 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin geç klinik bulguları birkaç patolojik değişikliği içerir ve bunlar küçük ve büyük kan damarları, kraniyal ve periferik sinirler, deri ve gözü kapsar. Bu lezyonlar hipertansiyon, renal yetmezlik, körlük, otonomik ve periferik nöropati, alt ekstremitte amputasyonları, myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylara yol açar. Bu geç bulgular diyabetin süresi ile koreledir. Tip I diyabetli hastaların %40 kadarında son dönem böbrek yetmezliği gelişirken, tip II diyabetli hastaların %20 sinden azında bu durumla karşılaşılır. Tip I diyabetli hastalarda major ölüm sebebi son dönem böbrek yetmezliği iken tip II diyabetli hastalarda ise majör ölüm sebebi miyokard enfarktüsü ve inmedir (50).

Akut Komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma, laktik asidoz,

Kronik Komplikasyonlar:

(1) Mikrovasküler Komplikasyonlar: Diyabetik retinopati, nefropati, nöropati (periferik simetrik polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

(2) Makrovasküler Komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve enfeksiyonlar.

2.3.14.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.3.14.1.1 Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının en önemli nedenidir. Tip 1 DM’ta 5 yıldan önce diyabetik retinopati gelişimi beklenmez (% 8’den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati ve % 50’inde proliferatif DR izlenir. Tip 2 DM’ta hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23’ü, 16–20 yıldan sonra % 60’ı DR ve % 5 proliferatif DR bulguları gösterir (51). Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir.

Non proliferatif Retinopati;

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar (51).

Proliferatif Retinopati;

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Bunlar; vitreus hemorajisi ve retina dekolmanıdır. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır. Retinopati tedavisi, fotokoagülasyondur. Bu tedavi ile hemoraji ve skar gelişme insidansı azalmaktadır (51).

2.3.14.1.2 Diyabetik Nefropati

ABD’ de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40’ ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir (52). Diyabetik nefropati, ölüme yol açabilen mikrovasküler komplikasyon olup erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Amerika’da yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler, Pima kıızılderililerinde diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Diyabetik erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilere göre, böbrek yetmezliği daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (53). Nefropatinin gelişmesi, diyabetin süresi ile de doğru orantılıdır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini etkileyen faktörlerdir.

Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomeruler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glomeruler kapillerlerin bazal membranları kalınlaşır. Glomeruler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomeruler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomeruler arterler skleroze olur. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir. Diyabetik nefropatinin evreleri tablo 2.9’da gösterilmiştir.

Tablo 2.9 Diyabetik nefropatinin evreleri (57)

Evreler	Glomerüler Filtrasyon	Albüminüri	Kan Basıncı	Tanı sonrası yıllar
Renal hiperfonksiyon	Yükselmiş	Yok	Normal	Tanı anında
Sessiz evre	Yüksek/Normal	Yok	Normal veya yükselmekte	5-15
Mikroalbüminüri	Normal	20-200 µg/dk 30-300 g/gün	Artmış	10-15
Makroalbüminüri	Azalmış	>200 µg/dk >300 mg/gün	Artmış	-
Renal yetmezlik	Azalmış	Ağır	Artmış	15-30

Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusu mikroalbuminüridir (52,54). Diyabetik nefropati muayene ve tanısında ilk basamak spot idrar örneğinde albuminüriyi ölçmektir. İdrar örneği sabah idrarı ve ya herhangi bir zamanda alınmış idrar olabilir. Bu metod hassas ve kolay bir metod olup American Diabetes Association (ADA) tarafından önerilmektedir (55). 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır (56).

2.3.14.1.3 Diyabetik Nöropati

Nöropati hem tip 1 hem tip 2 diyabette sık rastlanılan bir mikroanjiopatik komplikasyondur. 10 yılın sonunda diyabetiklerin % 40-50'sinde nöropati saptanabilmektedir. Bu % 50'lik grubun sadece küçük bir kısmında gelişse de, nöropatik ağrı en sık rastlanan sorundur. Tip 2 diyabetli hastalar daha ilk tanı aldıklarında bile nöropatik olabilirler. Patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

- (1).Simetrik distal polinöropati (duyusal ve sensorimotor polinöropati)
- (2).Otonom nöropati
- (3).Asimetrik mononöropati (mononöropati mülipleks)

(a).Kranial sinirleri tutan nöropati

(b).Periferik sinirleri tutan nöropati

En sık görülen form, simetrik distal polinöropatidir. Genelde bilateral olur. Uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya duyarlılığın artması ile seyreder. Ağrı özellikle geceleri artar. Mononöropati polinöropatiye oranla daha az görülür. Karakteristik olarak ani düşük el, ayak, III. IV. ve VI. sinir paralizisi ile seyreder. Otonom nöropatide gastrointestinal sistem hedef organdır.

Ayrıca, kardiyovasküler ve termoregülatuar bozukluklar, genito-üriner disfonksiyon, respiratuvar kontrol bozuklukları, hipogliseminin farkına varamama gibi bulgular ortaya çıkabilir (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya KSÜ Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji, Endokrinoloji ve Genel Dâhiliye polikliniğine Kasım 2006 ve Ocak 2010 yılları arasında başvuran toplam 4700 DM hastasından tip I ve tip II diabetes mellitusu olan çalışma kriterlerine uygun hastalar alındı. Polikliniklere başvuran hastalara yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, daha önce immünsüpresif tedavi alıp almadığı, diyabet tanısı konmadan önce bilinen hepatit B veya C tanısı olup olmadığı ve immünsüpresyona neden olan bir hastalığının bulunup bulunmadığı şeklinde sorular soruldu. Hastalar tip I ve tip II diyabet olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya 114 tip I ve 1149 tip II DM' si olan toplam 1263 hasta alındı. Daha önce çalışmaya alınmış hastaların tekrar hastaneye başvuruda çalışmaya alınmaması için tüm hastaların ad, soyadları ve dosya numaraları kaydedildi. Hastalar diyabet süresine göre 0-5, 6-10 ve 11 yıl ve üstü olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tüm hastalardan rutin laboratuvar tetkiki olarak hemogram, açlık ve tokluk kan şekeri, tam idrar tetkiki, HbA1c düzeyi, kan üre azotu (BUN), kreatinin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve spot idrarda protein/kreatinin oranına bakıldı. Bu tetkiklerle birlikte hastalardan HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV tetkikleri istendi. Hepatit serolojisi triturus mikroeliza cihazı ile çalışıldı. Ayrıca polikliniklere başvuran hastalar diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından da tarandı. Hastalarda diyabetik nefropati varlığı tam idrar tetkiki, kan kreatinin düzeyi ve spot idrarda protein/kreatinin oranına bakılarak tesbit edildi. Nöropati varlığı hastaya yapılan nörolojik muayene ve retinopati varlığı ise göz hastalıkları tarafından yapılan göz dibi muayenesiyle tesbit edildi. 6 ay içinde göz dibi muayenesi olmuş hastalardan tekrar göz dibi muayenesi istenmedi.

Kontrol grubuna alınan hastalar hastanemiz kan bankasına kan vermek için başvuran sağlıklı kan donörlerinden oluşturuldu. 2006 -2010 yılları arasında hastaneye başvuran 6000 hastadan 40 yaş üzerindeki 1482'si kan bankası kayıtları taranarak çalışmaya alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- Tip I diabetes mellitusu olan hastalar
- Tip II diabetes mellitusu olan hastalar
- Kan bankasına kan vermek için başvuran sağlıklı kan donörü olan kişiler

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Bilinen otoimmün veya immünsüpresif hastalığı bulunan hastalar
- İmmünsüpresif ilaç tedavisi almış veya almakta olan hastalar
- Hepatit B aşısı olmuş olan hastalar
- Tanı konmuş kanser hastaları
- Diyabetes mellitus tanısı konmadan önce hepatit B veya C öyküsü olan hastalar

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. SSPS paket programı yardımı ile istatistik analizi yapıldı. Verilerin analizinde SPSS 18 paket programı kullanıldı. Parametrik ölçümler Student T testi ve non parametrik ölçümler Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 1263 diyabetik hasta ve kontrol grubu olarak 1482 sağlıklı kan donörü alındı. Diyabetik hastaların 114 tanesi tip I, geri kalan 1149'u tip II diyabetti. Yaş ortalamaları sırasıyla 24.54±10.59 ve 56.11±12.71. Hastaların 729 tanesi kadın ve 420 tanesi erkekti. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Diyabetik hastaların demografik özellikleri

	<i>Diyabetik hastalar</i>	<i>Tip I DM</i>	<i>Tip II DM</i>	<i>P</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hastalar	1263	114 (9)	1149 (91)	<0.001
Yaş *	53.26±15.45	24.53±10.59	56.11±12.71	<0.001
Cinsiyet				
Erkek	472	52	420	>0.05
Kadın	791	62	729	
Diyabet süresi *	8.95±7.22	7.78±7.15	9.07±7.22	>0.05

*Ortalama ± Standart deviasyon

Diyabetik hastalar içinde HBsAg pozitif hasta sayısı 47 (%3.7). Bunun 1(%1.08) tanesi tip I DM ve 46 (%4) tanesi tip II DM idi. HBsAg pozitifliği açısından cinsiyet[47 hastanın 20'si (%42.5) erkek ve 27'si(%57.5) bayan] ve diyabet tipi arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Anti-HBs pozitif hasta sayısı 308 (%24.38) ve bu hastalardan 9(%0.7) tanesi anti-HCV pozitif hastaları içeriyordu. Tip I diyabetlilerin 24 (%21) tanesi ve tip II diyabetlilerin 284 (%24.7) tanesi anti-HBs pozitif. Anti-HBs pozitifliği açısından tip I ve tip II diyabet arasında anlamlı bir fark yoktu. Hepatit B ile karşılaşmış toplam hasta sayısı 355 (%28.1) olarak saptandı (tablo 4.2).

Anti-HCV pozitif hasta sayısı 28(%2.2) di. Tip I DM' de 2 (%1.75) hasta ve tip II DM' de 26(%2.26) hasta anti-HCV pozitif. Anti-HCV pozitifliği ile cinsiyet [28 hastanın 8(28.6) tanesi erkek ve 20(71.4) tanesi kadın] ve diyabet tipi arasında anlamlı bir fark yoktu($p>0.05$). Ayrıca anti-HCV pozitif hastaların 9 tanesi hepatit B ile karşılaşmış ve bağışıklık kazanmış olarak bulundu. Hepatit B ve hepatit C' nin ikisiyle birlikte enfekte olan hasta yoktu (tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların diyabetik özelliklerine göre hepatit serolojisi

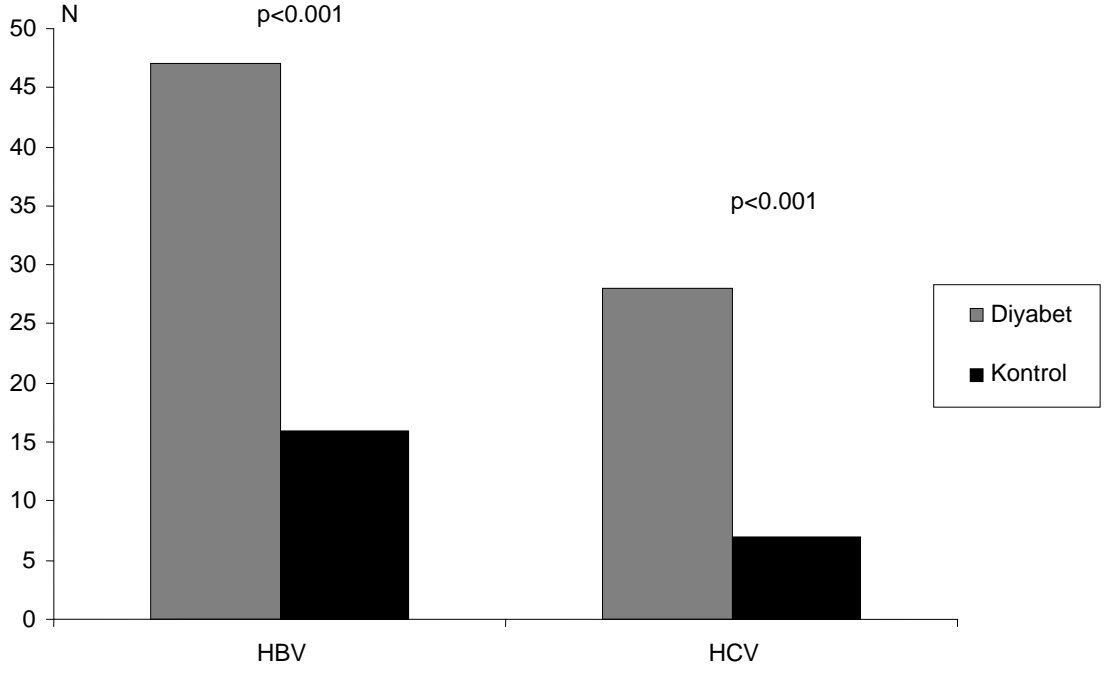
Diyabetik Özellikler	N	HBV Seroprevalans			HCV Seroprevalans		
		HBsAg (+)	HBsAg (-)	P	Anti-HCV (+)	Anti-HCV (-)	P
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
DM tipi							
Tip I	114	1 (0.8)	113(99.2)	0.090	2 (1.75)	26 (2.26)	0.725
Tip II	1149	46 (4)	1103 (96)		112 (9.825)	1123 (97.7)	
DM süresi							
0-5 yıl	514	14 (2.7)	500(97.3)	0.185	9 (1.8)	505 (98.2)	0.290
6-10 yıl	353	16 (4.5)	337(95.5)	0.770	5 (1.4)	348 (98.6)	0.500
>10	396	17 (4.3)	379(95.7)	0.236	14 (3.5)	382 (96.5)	0.309

Çalışmaya toplam kırk yaş üstü 1482 donör alındı. Kırk yaş üstü alınmasının nedeni hasta yaş ortalamasına yakın bir yaş ortalaması sağlamaktı. Donörlerin yaş ortalaması: 47.53 ± 5.8 . 18 bayan ve 1464 erkekten oluşuyordu. Hasta grubuyla donörler arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Diyabetik hastalarda hepatit B ve C görülme sıklığı donörlere göre belirgin olarak yüksekti (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1).

Diyabetik grupta HBV prevelansı % 3.7 iken kontrol grubunda % 1.08 ve diyabetik grupta HCV prevelansı % 2.2 iken kontrol grubunda % 0.5 olarak bulundu ($p<0.001$).

Tablo 4.3 Hasta ve Donörlerin Demografik Özellikleri ve Hepatit Serolojisi

Çalışma Grupları	HbsAg (+)			Anti- HCV (+)		
	Diyabetik, n(%)	Kontrol, n (%)	P	Diyabetik, n(%)	Kontrol, n (%)	P
N	47 (3.7)	16 (1.08)	<0.001	28 (2.2)	7 (0.5)	<0.001
Yaş	55.80 ± 15.40	$46.93 \pm 5,8$	<0.001	57.96 ± 16.24	47.14 ± 13.56	<0.001
Cinsiyet						
Erkek	20/472 (4.2)	16/1464(1.09)	>0.05	8/472 (1.7)	7/1464 (0,5)	>0.05
Kadın	27/791 (3.4)	0/18 (0)	>0.05	20/791 (2.5)	0/18 (0)	>0.05



Şekil 4.1 DM hastaları ve donörlerde hepatitli hasta sayısı

Tip I ve tip II diyabetin süresi ile hepatit B arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hepatit B ve C pozitif hastalar laboratuvar sonuçları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında TKŞ dışında her iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). TKŞ ise HBV' li hastalarda daha yüksekti. Hepatit B ve C pozitif hastalar arasında karaciğer enzim yüksekliği HBV' li 47 hastanın 7 tanesinde (%14.9) ve HCV' li 28 hastanın 4' ünde(%14.3) yüksek bulundu. Hepatit B ve C pozitif hastaların laboratuvar verileri tablo 4.4' te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Diyabetik hepatit B ve C pozitif hastaların biyokimyasal verileri

	<i>HBV</i>	<i>HCV</i>	<i>P</i>
AKŞ*	188±69	154±54	0.077
TKŞ*	279±103	222±64	0.036
HbA1c*	7.4±1,3	7.2±1,5	0.661
AST*	30±12	31±20	0.816
ALT*	54±23	47±16	0.314
Kre*"	1.3±1,3	1.3±1,1	0.867

*Ortalama ± Standart deviasyon, "Kreatinin

Diyabet süresine göre hastalar 0-5 yıl, 6-10 yıl ve >10 yıl şeklinde 3 gruba ayrıldı. 0-5 yıl olan grupta toplam 514 hasta vardı ve 56'sı tip I DM, 458 tanesi tip II DM' den oluşuyordu. 6-10 yıl olan grupta 353 hasta vardı ve 29 tip I DM, 324 tip II DM' den oluşuyordu. 10 yıl üzeri olan grupta 396 hasta vardı ve 29 tip I DM, 367 tip II DM' den oluşuyordu. Üç grupta da diyabet süresinin artmasıyla hepatit B ve C sıklığında bir artış olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diyabet yaşının artmasıyla HCV sıklığının özellikle tip I diyabette arttığı sonucuna varıldı. DM süresi ile HBV ve HCV serolojisi arasındaki ilişki tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Diyabet süresi ile HBV ve HCV seroprevalansı arasındaki ilişki

DM süresi	HBV Seroprevalans			HCV Seroprevalans		
	HBsAg (+)	HBsAg (-)	P	Anti-HCV (+)	Anti-HCV (-)	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
0-5 yıl						
Tip I	0 (0)	56 (49.1)	0.185	0 (0)	56 (49.1)	0.290
Tip II	14 (1.2)	444		9 (0.8)	449 (39.1)	
6-10 yıl						
Tip I	1 (0.9)	28 (24.6)	0.770	0 (0)	29 (2.5)	0.500
Tip II	15 (1.3)	309		5 (0.4)	319 (27.8)	
>10 yıl						
Tip I	0 (0)	29 (25.4)	0.236	2 (1.8)	27 (23.7)	0.309
Tip II	17 (1.5)	350		12 (1.0)	355 (30.9)	

Diyabet komplikasyonları ile hepatit arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; nöropati pozitif olan hasta sayısı 794 (%62.8) ve negatif olan hasta sayısı ise 469 (%37.2) olarak tespit edildi. HBsAg pozitif olan hastaların 35'inde ve anti-HCV pozitif hastaların 19'unda nöropati pozitif saptandı (sırasıyla %74.4 ve %67.8). Nöropati pozitifliği ile hem HBsAg, hem de anti-HCV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Retinopati pozitif olan hasta sayısı 479 (%37.9) ve negatif olan hasta sayısı 784 (%62.1). HBsAg pozitif olan hastaların 19'unda ve anti-HCV pozitif hastaların 14'ünde pozitif saptandı (sırasıyla %40.4 ve %50). Retinopati pozitifliği ile hem HBsAg, hem de anti-HCV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Nefropati pozitif olan hasta sayısı 317 (%25) olarak tespit

edildi. HBsAg pozitif olan hastaların 16' sında ve anti-HCV pozitif hastaların 10' unda pozitif saptandı (sırasıyla % 34 ve % 35.7). Nefropati varlığı ile hem HBsAg, hem de anti-HCV pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve hepatit serolojisi

	<i>Hepatit (-) n(%)</i>	<i>HBV (+) n (%)</i>	<i>HCV (+) n (%)</i>	<i>P</i>
Nöropati				
Pozitif	740 (62.3)	35 (74.4)	19 (67.8)	0.204
Negatif	448 (47.7)	12 (25.6)	9 (32.2)	
Retinopati				
Pozitif	446 (37.5)	19 (40.4)	14 (50)	0.380
Negatif	742 (62.5)	28 (59.6)	14 (50)	
Nefropati				
Pozitif	291 (24.5)	16 (34)	10 (35.7)	0.142
Negatif	897 (75.5)	31 (66)	18 (64.3)	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyadaki diyabet prevalansı yaklaşık olarak %2 ile %9.4 arasında değişirken obezite ve sedanter yaşam stiline artış göstermesi nedeniyle diyabetik hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır (5). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yaptığı hesaplara göre, 2003 yılı itibari ile 194 milyon olan diyabetli nüfusun, 2025 yılında 333 milyona ulaşması beklenmektedir. 2000 yılı nüfus sayısına göre, ülkemizde 2.6 milyonun üzerinde diyabetli ve 1.8 milyon civarında Glukoz Tolerans Bozukluğu (IGT) olan kişinin yaşadığı tahmin edilmektedir (4).

Diyabetik hastalarda mikrovasküler dolaşımdaki anormallikler nedeni ile doku perfüzyonunun bozulduğu bilinmekle birlikte, bu anormalliklerin enfeksiyon oluşumuna veya tedaviye cevabın azalmasına yol açma nedenleri bazı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Diyabetik hastalardaki lökositlerin kapiler endotelinde hasara yol açtığı tahmin edilmektedir (59). Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalardaki polimorfonükleer lökositlerin (PNL) enflamasyon alanına doğru olan hareketlerinin sağlıklı insanlardakine göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir (60-62). Fagositoz ile ilgili yapılan çalışmalarda da, diyabetik hastalardaki fagositoz oranının daha düşük olduğu ve kan şekeri düzeyi normale yaklaştıkça bu oranın arttığı, ancak yine de sağlıklı insanlar düzeyine çıkmadığı gösterilmiştir (60,63,64). Bütün bu anormalliklere bağlı olarak diyabetik kişiler enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedirler. Diyabetik hastalar çeşitli bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkın hale gelmektedirler. Mukormikozis, malign external otit, amfizematöz pyelonefrit ile amfizematöz kolesistit hastalıklarının ise diyabetle yüksek oranda bağlantılı olduğu bilinmektedir (60). Diğer yandan DM'lu hastalarda hepatit immunolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; diyabetli hastaların sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede daha az antikor yanıtı oluşturduğunu ortaya koymuşlardır (65-67). Bu bulgular da diyabetli hastaların viral hepatitlere yatkınlığını desteklemektedir.

Dünyada 350-400 milyon insanın hepatit B virusu (HBV) ve 210 milyon insanın hepatit C virusu (HCV) ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir (6). Dünya genelinde HCV enfeksiyon sıklığı ortalama %3 civarında iken HBV enfeksiyon sıklığı %0.1-20 arasında değişmektedir. Toplum genelinde yapılan taramalarda ülkemizde HBV enfeksiyon sıklığı %1.7-21 arasında değişirken HCV sıklığı ise %1-2.4 arasında değişmektedir (6,15). Değişik risk gruplarında yapılmış çoğu çalışmada anti-HCV

pozitifliği yüksek oranlarda tesbit edilmiştir. Örneğin talesemi hastalarında %40-70, intravenöz ilaç kullananlar da %50-90, diyaliz hastalarında %10-45 ve hemofili hastalarında %20-80 oranında tesbit edilmiştir. Anti-HCV pozitifliği kan donörlerinde coğrafi bölgelere göre değişmektedir. İngiltere'de %0.01-0.07, Yunanistan'da %0.7, Fransa'da %0.3, İtalya'da %0.8, US'de %0.5 ve Suudi Arabistan %3.2 tesbit edilmiştir. Genel popülasyonda yapılmış çalışmalarda Fransa'da %0.68, İtalya'da %3.2 ve USA'da %1.4 bulunmuştur (68).

Karaciğerle diyabet arasındaki ilişki 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Diyabetin karaciğer üzerine olan başlıca etkisi hepatosteatoz olarak saptanmış olmasına rağmen diyabetik hastalar başta hepatit C olmak üzere hepatit virüs enfeksiyonlarına yatkın olduğu çeşitli çalışmalarla belirtilmiştir (69-73).

HCV enfeksiyonu ile DM arasındaki ilişkinin halen tam olarak açıklanamamasına rağmen bazı hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlar; a) DM'un, HCV enfeksiyonun bir ekstrahepatik manifestasyonu olabileceği b) HCV nin karaciğer yağlanmasının oluşturduğu metabolik değişiklikler yoluyla ortaya çıktığını c) HCV'nun pankreatik hücrelere direkt veya otoimmün etkileri sayılabilir (74-76). Diğer yandan, HCV enfeksiyonun, tümör nekrozis faktör (TNF) üretimi ve sitokin supresörlerinin artması yollarıyla insülin direncini tetiklemektedir (77).

HCV enfeksiyonu prevalansı üzerine yapılan çalışmaların çoğunda, diyabetik hastalarda non-diyabetiklere göre HCV prevalansının yüksek olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (9,78-80). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İspanya'da yapılan 176 diyabetik ve 6172 kan donörünün alındığı bir çalışmada HCV prevalansı diyabetik grupta donör grubuna göre belirgin şekilde yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla %11 ve %2.5 $P < 0.001$) (81). Mason ve ark. yaptığı çalışmada ise %4.2 karşılık %1.6 olarak diyabetik hastalarda daha yüksek oranda HCV oranı saptanmıştır (10). Hua-Fen Chen ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli çalışmada; 820 diyabetik ve 905 sağlıklı kontrol grubu (check up hastası) üzerinde yaptıkları çalışmada HCV prevalansını kontrol grubuna göre 2.8 kat daha fazla artmış olduğunu ($p < 0.001$) ve tip II DM hastalarının HCV'ye karşı 2.8 kat artmış riske sahip olduğu vurgulanmıştır (78). Ülkemizden yapılan bazı çalışmalarda yine diyabetik hastalarda HCV prevalansı, kontrol gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalardan Okan ve ark. Gaziantep'te 692 diyabet ve 1014 sağlıklı kan donörünü aldıkları çalışmada diyabetik hastalarda sağlıklı donörlere göre anti-HCV pozitifliği

belirgin olarak yüksek bulunmuş (sırasıyla %7.5 ve %0.1 $p<0.001$). Diğer bir çalışmada Özyılkan ve ark.'nın 300 diabetik hastada anti-HCV sıklığını araştırdıkları bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %10 olarak saptanmış ve genel popülasyondan belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (82). Bunun yanında Gürbüz ve ark. 114 tip II diabetes mellitus'lu hastada anti-HCV pozitifliğini %1.8 olarak bulmuşlar ve toplum ortalamasına benzer bir sonuç elde etmişlerdir. Diğer yandan Gülcan ve ark yaptığı çalışmada da diyabetik hastalarda HCV prevalansının kontrol grubuna göre farklı olmadığı saptanmıştır (5,9)

Bu çalışmaların aksine Sotiropoulos ve arkadaşları Yunanistan' daki diyabetik hastalarda normal toplum ortalamasına (%2) göre HCV prevalansının (%1.65) düşük olduğunu rapor etmişlerdir (83).

Bizim çalışmada ise diyabetik hastalarda HCV seropozitivitesi %2.2 ve kontrol grubunda HCV seropozitivitesi % 0.5 bulundu. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Ancak bu oran genel popülasyon ortalamalarına benzerdi. Biz ayrıca tip I ve tip II diyabette ayrı ayrı seroprevalansa baktık. Tip I DM' de %1.75 ve tip II DM' de ise %2.26 bulduk. Tip I ve tip II DM arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diyabet tipleri arasında HCV serolojisini değerlendiren çok az sayıda çalışmaya rastlandı. Bu çalışmalardan Gülcan ve ark yaptığı çalışmada da Tip I ve II DM arasında HCV seropozivite açısından fark saptanmamıştır (5).

Diyabetik hastalarda HBV enfeksiyonunun prevalansı, çok az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Sangiorgio ve ark yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda HBV prevalansının kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (%7.1 karşılık %1.6; $p<0.001$) (81). Bunun aksine Savagnone ve ark, Okan ve ark, Hua-Fen Chen ve ark ve Gülcan ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise diyabetik hastalarda HBV seroprevalansının kontrol gruplarına göre farklı olmadığı tespit edilmiştir (5,78,79,85).

Bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda HBsAg seropozitifliği %3.7 ve kontrol grubunda %1.08 bulundu. Kontrol grubu ile diyabetik grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Ayrıca tip I ve tip II diyabetiklerde HBsAg pozitiflik oranları sırasıyla %0.8 ve %4 olarak bulundu. Diyabet alt grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$). Bunun nedeni de tip I DM' li hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda diyabetiklerde HCV ve HBVnin görülme sıklığı, bizim çalışmada bulduğumuz oranlara göre yüksek bulunmuştur. Bunlardan bölgemize yakın olan Gaziantep yöresinde yapılan çalışmada diyabetiklerde HCV oranı % 7.5 HBV oranı ise % 5.3 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bulduğumuz düşük oranlara rağmen diyabetiklerde HBV ve HCV oranını kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmamız kontrol grubu olarak sağlıklı kan donörlerinin kullanılmış olmasından kaynaklanabilir. HBV veya HCV olduğunu bilen kişilerin kan vermeye gelmeyecek olması normal toplum ortalamasını yansıtmayabileceğini düşündürebilir. Bu durum çalışmamızın kısıtlayıcı yönü olabilir. Buna rağmen yapılmış birçok çalışmada kontrol grubu olarak sağlıklı kan donörleri kullanılmıştır (79-81,84). Yapılan çalışmalar da kan donörlerinin kontrol grubu olarak kullanılabilmesi vurgulanmıştır. Bizde çalışmamızda sağlıklı kan donörlerini tercih ettik. Bununla birlikte yapılmış bazı çalışmalarda sağlık kuruluşuna check up maksadıyla başvuran hastalar kontrol grubu olarak tercih edilmiş (5,78). Bu tür çalışmalar bizim çalışmamıza göre toplum ortalamasını daha iyi yansıtıyor olabilir ancak kan donörleriyle yapılan bazı çalışmalarda da toplum ortalamasına yakın sonuçlar elde edilmiştir. Diğer yandan çalışmamızın diğer kısıtlayıcı yönü olarak hastaların operasyon öyküsünü, daha önce kan transfüzyon öyküsünü, ailede hepatit pozitif olan üye varlığını, kullandığı ilaç öyküsünü sorgulamamış olmamız olabilir. Çünkü daha önceki yapılmış çalışmalarda hastanede yatma, insülin kullanımı ve kan transfüzyonu hepatit gelişimi için risk faktörü olarak öne sürülmüştür.

Ayrıca bazı çalışmalarda diyabetik hastalarda, diyabet süresi ile hepatit serolojisi arasındaki ilişki incelenmiştir (5,79). Bu çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Okan ve ark. 12 yıl üzerinde diyabet yaşı olan hastalarda anti-HCV pozitifliğini diyabet yaşı daha küçük olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı saptamışlardır ($p<0.05$). Ancak hepatit B yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Gülcan ve ark. ise 10 yıl üzerinde diyabeti olan hastalarda HBsAg pozitifliğini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar. Ali ve ark. yaptıkları çalışmada bu çalışmaların tersine anti-HCV pozitifliğini 5 yıl altında diyabet süresi olan hastalarda daha yüksek bulmuşlar ve diyabet süresinin HCV enfeksiyonu için risk oluşturmadığını söylemişlerdir (69). Sangiorgio ve ark. her iki hepatit tipi ile diyabet süresi arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlar. Bizde çalışmamızda diyabet süresi ile hepatit B ve C pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Yapılan birçok çalışmada diyabetik hastalarda HBV ve HCV seroprevalansının yaş ve cinsiyete göre değişmediği gösterilmiştir (5,78,84). Biz de çalışmamızda hepatit seroprevalansının yaş ve cinsiyetle değişmediğini gösterdik.

Biz çalışmamızda ayrıca bu zamana kadar yalnız bir çalışmada değinilmiş olan diyabetin kronik komplikasyonlarıyla HBsAg ve anti-HCV pozitifliği arasındaki ilişki inceledik. Gülcan ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada sadece kronik komplikasyonlardan bahsedilmiş, hepatit B ve C pozitifliği ile arasındaki ilişkiye bakılmamıştır. Biz çalışmamızda diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonları olan nöropati, retinopati ve nefropati ile HBV ve HCV pozitifliği arasındaki ilişkiyi de inceledik. Mikrovasküler komplikasyonlarla HBV ve HCV pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

SONUÇ

Biz çalışmamızda diyabetik hastalarla kırk yaş üstü sağlıklı kan donörlerini karşılaştırdık ve diyabetik hastalarda HBV ve HCV sıklığının donörlere göre yüksek olduğunu bulduk ve sonuçlarımız istatistiksel olarak ta anlamlıydı. Ayrıca diyabet süresiyle hepatit pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığını (tip I DM' de anti-HCV pozitifliği hariç) gösterdik. Tip I ve tip II DM arasında hepatit pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ve hepatit pozitifliği ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını sonucuna vardık. Sonuç olarak; DM' nin HBV ve HCV enfeksiyon sıklığını artırabileceği söylenebilir. Ek olarak bu çalışma diyabetik hastalarda hepatit B ve C' nin görülme sıklığının diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının (nöropati, retinopati ve nefropati) görülme sıklığı ile değişmediğini göstermiştir. Bu konu hakkında daha net fikirler elde etmek için daha geniş toplumlara içine alan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009: 15-28
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5–14
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30(supplement 1): S42-47
4. Satman İ, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. *Results of the Turkish Diabetes Care* 2002; 25: 1551–1556
5. Gülcan A, Gülcan E, Toker A ve et al. Evaluation of Risk Faktors and Seroprevalence of Hepatitis B and C in Diabetic Patients in Kutahya, Turkey. *Journal of Investigative Medicine* 2008; 56 : 858-863
6. Sümbül M. HCV Enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) *Viral Hepatit* 2007. İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 208-219
7. Wang J, Zhao H, Zhao S. Prevalence of HCV and HBV infection in patients with primary hepatocellular carcinoma in Shanxi Province. 1999; 20: 215-217
8. Okan V, Araz M, Demirci F ve ark. Tip 2 diabetes mellituslu olgularda hepatit b ve c virüs enfeksiyonu prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 16: 38-41
9. Gürbüz A K, Özel M, Demirtürk L ve ark. Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Anti-HCV Seropozitifliği Sıklığı. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1999, 10: 113-116
10. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333
11. Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 2001: 2923-2970
12. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64: 51-68
13. Ustaçelebi Ş, Ergünay K: Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). *Viral Hepatit* 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007; 96-106

14. Kantarçeken B: Kronik hepatit B- Doğal seyir. Tabak F, Balık İ (ed'ler). Viral Hepatit 2009. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı; 3-16
15. Özdemir D, Kurt H: Hepatit B virus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2007; 108-116
16. Akarca US. Chronic Hepatitis B A Guideline to Diagnosis, Approach, Management, and Follow-Up 2007 Turkish Association For The Study Of Liver. Turk J Gastroenterol 2008; 19: 207-230
17. Taşyaran M A. HBV İnfeksiyonun Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (ed'ler.). Viral Hepatit 2003. Ankara Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003: 121–128
18. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-33
19. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539
20. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2007. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, İstanbul 2007; 124-134
21. Kurt H: Hepatit B virus enfeksiyonu. Balık İ, Tekeli E (ed'ler). Viral Hepatit 2003. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını 1. Baskı, Ankara 2003; 129-134
22. Jagger J, De Carli G, Perry J, Puro V, Ippolito G. Occupational exposure to bloodborne pathogens: epidemiology and prevention. Chapter 28 in: Wenzel RP, ed. Prevention and Control of Nosocomial Infections (4th edition). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; pp 430-466
23. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-62
24. Usluer G. Hepatit C Virusü Mikrobiyolojisi, Patogenez, Epidemiyolojisi, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler, Güneş Kitabevi, 2002, Ankara
25. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell publishing. 2005, 407-425

26. Sümbül M. HCV Enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (ed'ler). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 208-219
27. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (ed'ler). Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Oban Matbaası, 2007, 220-226
28. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, et al. Viral hepatitis C. Lancet, 2003; 345: 41-52
29. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology, 1999; 29: 1215-1219
30. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV related liver disease. Int J Med Sci, 2006; 3: 35-40
31. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1884-1885
32. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047–1053
33. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Mller-Wieland 2003. J Clin Invest 1999; 104: 33-39
34. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Mc Graw Hill 2003; pp: 277-300
35. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414–1421
36. Adler AI, Neil HA, Manley SE, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). DM Heart J 1999; 138: 353–359
37. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment 44th. Lange Medical Books/McGraw –Hill, 2007
38. Gürbüz Erdoğan . Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2. baskı, 2005. S342-348

39. Hasan İlkova. Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflandırma. Cerrahpaşa İç Hastalıkları.1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık 2005; 1086–1091
40. Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı) Diabetes Mellitus'un Patogenezi. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2005; 1092–1095
41. Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, et al. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. Diabetes Care 1998; 21: 1824
42. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity onset diabetes of young people. Diabetes 1975; 24: 44–53
43. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor(IPF- 1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104: 41–48
44. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. J Clin Invest 1999; 104: 33–39
45. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Supplement 1; 5-10
46. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001; 286: 1945–1948
47. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. Diabetologia 1997; 40: 53–61
48. Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff- man syndrome. N Engl J Med 1990; 322: 1555–1560
49. Taylor, SI. Molecular mechanisms of insulin resistance: Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes 1992; 41: 1473–1490
50. Stephen J.McPhee, Maxine A.Paradakıs. Current Medical Diagnosis and Treatment 48.edition; 2009; 1052-1082
51. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, 2000; bölüm 1, s.1–9. İstanbul
52. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. Diabetes Care 1994; 17: 120–125
53. Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844,Geneva, 1994
54. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insülin- dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1: 1430–1432

55. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, 2004; 27 (Suppl.1): S79–S83
56. Braunwald E, Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th Edition 2001; International Edition: 2109–2143*
57. Massry GS and Glasscock's RJ. *Textbook of Nefrology 4nd Ed, philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001*
58. Boulton AJ: Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 19 Suppl 2003; 1: S 16–21
59. Orbay E ve ark. Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Turkish Journal of Family Practice* 2002; 6: 105-109
60. Deborah E. Sentochnik, George Eliopoulos. *Infection and Diabetes*. Ed: C. Ronald Kahn & Gordon C. Weir. *Joslin's Diabetes Mellitus 2005. 14. Baskı.Chapter 60; 1018-1033.*
61. Molenaar DM, Palumbo PJ, Wilson WR, Ritts RE Jr. Leukocyte chemotaxis in diabetic patients and their nondiabetic first-degree relatives. *Diabetes*. 1976; 25 (2 SUPPL): 880-883.
62. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* -1971; 284: 621-627
63. Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Lab Med* 1975; 85: 26-33
64. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ: Impaired leukocyte unctioin in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974; 23: 9-15.
65. Fiçicioğlu C, Mikla S, Midilli K, Aydın A et al. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37: 687-90.
66. Douvin C, Simon D, Charles M A et al. Hepatitis B vaccination in diabetic patients. Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre-S2 antigen. *Diabetes Care* 1997; 20: 148-151
67. Wismans PJ, van Hattum J, de Gast GC et al. A prospective study of in vitro 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; 35: 216-222.

68. Alberti A, Bortolotti F. Hepatitis C. Johannes Bircher, Jean-Pierre Benhamou, Neil McIntyre, Juan Rodes, Eds. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford University Press, 1999; 903-922.
69. Ali SS, Ali IS, Aamir AH, et al. Frequency of hepatitis C infection in diabetic patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19: 46-49.
70. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 955-956.
71. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19: 854-858.
72. Su CC, Wang K, Hsia TL, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with abnormal aminotransferase and postprandial hyperglycemia. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40: 551-554.
73. Jin HB, Gu ZY, Yu CH, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes: clinical features and independent risk factors in diabetic fatty liver patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005; 4: 389-392.
74. Allison MED, Wreight T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*. 1994; 21: 1135-1139.
75. Graeme JM, Alexander MA. An association between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: what is the connection? *Ann Intern Med*. 2000; 133: 650-652.
76. Nizar NZ. Hepatitis C and diabetes mellitus: an ongoing controversy. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2320-2322.
77. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2006; 12: 7075-7080.
78. Hua-Fen Chen, Chung-Yi Li, Peter Chen et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C in Type 2 Diabetic Patients. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 146–152
79. Okan V, Araz M, Aktaran S, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2002; 56: 175-177.
80. Parolin MB, Rea R, Vargas RM et al. Prevalence of hepatitis C infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Gastroenterol*. 2006; 43: 77-80.
81. Simó R, Hernández C, Genescà J, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1996; 19: 998-1000

82. Özyılkan E, Erbaz T, Simsek H, et al. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1994; 235: 283-285
83. Sotiropoulos A, Peppas T A, Skliros E et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabet Med.* 1999; 16: 250-252
84. Sangiorgio L, Attardo T, Gangemi R, et al. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 48: 147–151
85. Savagnone E, Caruso V, Mondello P, et al. Hepatitis B virus in diabetic patients. *Acta Diabetol Lat.* 1980; 17: 207-211.