

T.C.

Sağlık Bakanlığı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları Kliniği

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet Akar



**HEPATİT C'YE BAĞLI SİROZ TANILI HASTALARDA
DİYABETES MELLİTUSUN PROGNOZA ETKİSİ**

DR. HALİL TAŞKAYNATAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç Dr Hüseyin Sinan Akay

2014 – İZMİR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

ÖNSÖZ

1-GİRİŞ

1.1 KARACİĞER SİROZU

1.1.1 TANIM

1.1.2 SINIFLAMA

1.1.3 PATOGENEZ

1.1.4 KLİNİK BULGULAR

1.1.5 SEMPTOMLAR

1.1.6 FİZİK BULGULAR

1.1.7 TANI

1.1.8 PROGNOZ

1.1.9 KOMPLİKASYONLAR

1.2 HEPATİT C ENFEKSİYONU

1.2.1 HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI

1.2.2 HEPATİT C VİRÜSÜNÜN GENOTİPLERİ

1.2.3 HEPATİT C VİRÜSÜNÜN BULAŞMA YOLLARI

1.2.4 HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU TANISI

1.2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

i AKUT HEPATİT C

ii KRONİK HEPATİT C

1.3 DİYABETES MLLTUS

1.3.1 TANIM

1.3.2 EPİDEMİYOLOJİ

1.3.3 TANI

1.3.4 SINIFLAMA

1.3.5 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

1.3.5.1 TİP 2 DM ÖZELLİKLERİ

1.3.5.2 TİP 2 DM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

1.3.5.3 TİP 2 DM PATOFİZYOLOJİSİ

1.3.5.4 KOMPLİKASYONLAR

1.4 DİYABET VE HCV İLİŞKİSİ

1.5 DİYABET VE SİROZ İLİŞKİSİ

2. AMAÇ

3. VARSAYIM

4. İSTATİSTİK

5. MATERYAL VE METOD

6. SONUÇLAR

7. TARTIŞMA

ÖZET

SUMMARY

KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

LKM: Liver Kidney Mikrozomal

MODY: Maturity Onset Diabetes Of The You

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr Servet AKAR'a, Sayın Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a, tezimin yazım aşamasında ve yayına dönüştürülmesinde desteğini esirgemeyen bilgisi ve deneyimi ile hep yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr.Hüseyin Sinan AKAY ve Uzm. Dr. Sezgin VATANSEVER'e çok teşekkür ederim. Klinik tecrübelerinden yararlandığım, Doç. Dr. Dilek Ersil SOYSAL ve Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR'a, beraber uzun nöbet geceleri geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, dahiliye rotasyonlarında birlikte çalıştığım ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan; maddi ve manevi hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve bana güvenen sevgili anneme ve babama; uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Özlem Taşkaynatan'a en derin duygularıyla teşekkür ederim.

Dr Halil Taşkaynatan

1. GİRİŞ

1.1. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Sirozun nedenleri sosyo – ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklik gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (**Error! Bookmark not defined.**).

1.1.1 Tanım

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ doku artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (**Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.**).

1.1.2 Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik ve etiyolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır:

Morfolojik Sınıflandırma:

a-Mikronodüler siroz : Mikronodüler sirozda nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin altındadır. Alkolizm, malnutrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülür (3).

b-Makronodüler siroz : Nodüllerin büyüklüğü 1 cm'nin üstünde ve değişen boyutlardadır. Viral hepatit sonrası oluşan siroz ve Wilson sirozu buna örnek olarak verilebilir (3).

c-Karışık (mikst) tip : Her iki morfolojik görünümün birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur. Zaman içinde mikronodüler sirozların makronodüler forma dönüştüğü bildirilmiştir (3).

Etiyolojik Sınıflandırma:

- 1- Kronik viral hepatitler (B, C, D)
- 2- Otoimmün hepatitler
- 3- Alkol
- 4- Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz
- 5- Kalıtsal metabolik hastalıklar: Hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, herediter tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, herediter hemorajik telenjektazi, porfiriya, abetalipoproteinemi ve byler's hastalığı
- 6-İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron
- 7- Venöz obstrüksiyonu: Budd-Chiari Sendromu ve venooklüzif hastalık
- 8- Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
- 9-İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplasti
- 10- Diğer sebepler: sifiliz, sarkoidoz, viral hepatit G, şistozomiazis, diabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite, indian çocukluk sirozu
- 11- Kriptojenik (idyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur, bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (4). Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (5).

1.1.3 Patogenez

Siroz anatomik olarak fibrozis ve nodül formasyonu ile birlikte olan diffüz bir olaydır. Olayı başlatan hepatosellüler nekrozdur. Karaciğerde 3 tip nekroz gelişir:

- a- Spotty nekroz: Akut hepatitlerde olur.
- b- Piecemeal (güve yeniği) nekrozu: İmmünolojik tipte nekrozdur. Portal mesafenin çevresinden başlayarak lobülün içine doğru ilerler, parankimi tahrip eder. Kronik aktif hepatitte görülür.

c-Bridging (köprüleşme) nekrozu: Vasküler yapılar arasında oluşarak karaciğerin çeşitli yapılarını birleştiren köprüleşme nekrozu, sentro-sentral, sentro-portal, porto-portal olmak üzere üç tipte olabilir. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatının bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz, tanı anında genellikle gösterilemez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için şarttır.

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibröz septalar meydana gelir. Fibrözis ve fibröz septa aynı şey değildir. Fibrozis basit olarak kollajen ve ilişkili makromoleküllerin birikimidir. Fibröz septa ise fokal doku kayıplarının kompleks bir grup işleminden geçmesi sonucu meydana gelir. Fibröz septalar hasarlı doku artıkları, arterio-venöz şantlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri ihtiva eder. Fibröz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasına sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmalarıyla meydana gelir (6).

Fibrozis başlangıçta reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak erişkinde bunun iki istisnası mevcut olup bunlar veno okluziv hastalık ve mekanik biliyer obstruksiyondur ve her iki durumda da siroz çok hızlı gelişir (7).

Ekstrasellüler matriks (ECM) normal ve fibrotik karaciğerin yapıtaşlarını oluşturan bir grup makromolekülleri ifade eder. Bunlar kollajenler, non kollajen glikoproteinler, büyüme faktörlerine bağlı matriks, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve matrisellüler proteinlerdir. Moleküllerin her bir sınıfı içerisinde moleküllerin etkileşimleri ve değişik izoformlarıyla ilişkili olarak belirgin heterojenite vardır.

Normal karaciğerde, fibril teşkil eden kollajenler olarak da bilinen kollajen tip I, III, V ve XI prensip olarak kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda bulunurlar. Buna

karşılık tip I ve tip III kollajenleri ihtiva eden fibriller subendotelyal alanda saçılmış şekilde bulunurlar. Kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri küçük miktarlarda bulunabilir. Ayrıca glikoproteinler, fibronektin, laminin, tenascin ve Von Willebrand faktör subendotelyal depolanmaları içeren matrisellüler proteinler mevcuttur. Proteoglikanlar küçük miktarda decorin, biglikan, fibromodulin, aggrekan, gliptkan, sindekan ve lumikan yanı sıra perlekan gibi başlıca heparan sülfat proteoglikanlardan ibarettir.

Karaciğerde fibrozis başladığı zaman ECM'de hem kalitatif hem de kantitatif önemli değişiklikler meydana gelir. Total kollajen içeriği 3-10 kat artar. Yara iyileşmesinde tipik olarak görülen şekilde ECM'de içerikte belirgin artış olur. Fibril teşkil eden kollajenlerde (Tip I, III, IV), bazı fibril teşkil etmeyen kollajenlerde (tip IV, tip VI) ,bir kısım glikoproteinlerde (hücrel fibronektin, laminin, osteonektin, tenaskin ve Von Willebrand faktör), proteoglikanlarda ve glikozaminoglikanlarda (perlekan, dekorin, aggrekan, lumikan, fibromodulin) artış meydana gelir. Bu süreç, subendotelyal alanda ECM'nin tipinde normal düşük dansiteli bazal membran benzeri matriksten interstisyel tipe bir değişiklik olduğunu gösterir (7).

Düşük dansiteli matriksin interstisyel tip ile değişmesi, hepatosit fonksiyonlarında, hepatik stellat hücrelerde ve endotel hücrelerinde, ileri fibrozisli hastalarda gözlenen sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmen izah eden değişikliklere yol açar. Yüksek dansiteli matriks teşekkülü, hepatosit mikrovillüslerinin kaybı ve endotelyal gözeneklerin kaybolmasına ve sonuç olarak sinüzoidlerden solüt maddelerin taşınmasının bozulmasına katkıda bulunarak hepatik stellat hücreleri aktive eder (6).

Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrogenezde önemli rol oynarlar. Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit) fibrogenezdeki ana hücrelerdir ve disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve yine plateletlerden transforming growth faktör beta 1(TGF - β 1) ve platelet derived growth faktör (PDGF), hepatositlerden lipid peroksitler ve epidermal growth faktör (EGF) salınan başlıca mediyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hüclerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstrasellüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uayaran PDGF 'dir.

Stellat hücreler, TGF β 1, interlökin - 1 β (IL - 1 β), tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar. İntersitisel matriks artımı stellat hücre aktivasyonunu daha da artırır. Hepatit fibrogenezin temeli matriks sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliktir. Matriks yıkımı; metalloproteinazlar (MMP), MMP-doku inhibitörleri (TIMMP) ve dönüştürücü enzimler (MT-1MM ve stromelizin) arasındaki dengeye bağlıdır. Hepatik hasarda net sonuç normal bazal membran kollajen yıkımındaki artış ve intersitisel kollajen yıkımındaki azalmadır. Aktive stellat hücreler (miyofibroblastlar) kontraksiyon özelliklerine sahiptirler. Endotelin – 1 (ET-1), arjinin, vazopressin ve adrenomedullin stellat hücrelerde kontraksiyon oluşturarak sinüzoidal kan akımını kontrol edebilir. Nitrik oksid (NO) düzeyindeki azalma stellat hücrelerdeki kontraksiyona zemin hazırlar.

Hepatik hasardan sonraki fibröz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile Kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibroze ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. Portal hipertansiyon (PHT) reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (8).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 VE IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve Kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 VE IFN- α yağ asidi üretimini arttırarak yağlı karaciğere neden olur (9).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilebilmektedir (10).

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbiri fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (6).

1.1.4 Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etyolojine olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler sırasında tanınır (11).

1.1.5 Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kılımlarda azalma ve dağılımda bozukluk, jinekomasti, menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamaları siktir. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobilyaya bağlı gelişebilir (8).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar (12).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı arttırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir (9).

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha siktir. Daha çok biliyer ve alkole bağlı siroz olgularında görülür (9).

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetric özelliktedir. Kas kramplarının asit varlığıyla, düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (13).

Kilo kaybı ve kilo artışı: Protein – kalori malnutrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken dekompanselerde bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktoriyel görünmektedir. Oral alım azlığı ve artmış dinlenme-enerji harcanması buna katkıda

bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilgili görünmektedir. Malnutrisyon ilk varis kanaması riski ve survi ile ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının nedeni olabilir (6,14).

Kaşıntı: Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında siktir. Kaşıntı intermittant ve hafif, bazen de normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde ciddi olabilir. Bazen genital bölgede olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır (15).

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle spontan bakteriyel peritonit (SBP) söz konusudur (9).

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ile birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma porto-pulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (16).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların %25 'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (8).

1.1.6 Fizik Bulgular

En sık rastlanılan şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon

görülebilmektedir. Arteriolün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (9).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (9).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (9).

Çomak parmak: Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatosellüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (9).

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfiriya kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS'li olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha siktir.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hasasiyet de olabilir.

Testiküler atrofi: Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte görülür. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

Glukoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80 'inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20'si gerçek diyabettir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (17).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (18).

Glomerülo nefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerulonefrit gelişebilir (19).

1.1.7 Tanı

KC-S'in tanısı; klinik, biyokimyasal araştırmalar, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik yöntemlerle konur.

Klinik: Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir.

Biyokimyasal araştırmalar: Hastalarda gizli veya aşık kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. Hepatosellüler yetmezlik nedeniyle faktörlerin sentezlerinde azalma meydana gelir. Bu da protrombin zamanında (PTZ) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanır. Bu iki basit test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren çok değerli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP ve GGT normal veya yükselmiş olabilir. Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir.

Görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Ultrasonografik olarak karaciğer yüzey nodularitesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Kaudat lob, sağ loba oranla göreceli olarak büyümüş izlenir. USG 'de rejenere nodüller fokal lezyon olarak rapor edilebilirler. Splenomegali ve asit görülür. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (18).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde düzensiz nodüler yüz, yağlı değişim, demire bağlı artmış dansite, yer kaplayıcı lezyon saptanabilirken, benign

rejeneratif nodüller görülmezler. İntravenöz kontrast sonrası portal ve hepatik venler görüntülenebilir ve splenomegaliye eşlik eden kollateral dolaşım varlığında PHT tanısı konur.

Histopatolojik tanı: Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir. Sirozda biyopsi ile tanı zor olabilir. Nodül çevresinde fibrozu ortaya koymak için retikülin ve kollajen boyalarının kullanılması zorunludur.

1.1.8 Prognoz

Etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %15 civarında ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 arasındadır. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre, karaciğer yetersizliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olarak 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerin toplanması sonucu yorumlanır.(Tablo 1)

Bunların dışında alkolik siroz, post nekrotik sirozdan daha iyi prognoza, karaciğerin büyük olması iyi prognoza, sık nökseden özefagus varis kanamalarının olması, sistolik kan basıncının 100mmHg'nin altında seyretmesi, albuminin 2.5' in altında olması, protrombin zamanının K vitamin tedavisine rağmen 4 sn'den daha uzun olması ve serum sodyumunun 120 mEq/lit 'nin altında olması kötü prognoza işaret eder (20).

Tablo 1: Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
<i>Ensefalopati</i>	Yok	1-2	3-4
<i>Asit</i>	Yok	Hafif	Orta
<i>Bilirubin(mg/dl)</i>	1-2	2-3	>3
<i>Albumin(gr/dl)</i>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<i>PTZ(uzamış saniye)</i>	1-4	4-6	>6
Child A =5-6 puan; Child B=7-9 puan; Child C=10-15 puan			

Child-Pugh sınıflaması dışında kullanılan bir diğer sınıflama MELD skorlamasıdır. MELD şu anlama gelmektedir: Model End Stage Liver Disease (son dönem karaciğer hastalığı için model) MELD yetişkin hastalarda hastalığın ağırlığına ilişkin bir değerlendirme puanıdır (İngilizce: score). MELD skorunun hesaplanması için aşağıdaki üç laboratuvar değeri bunun için özel olarak geliştirilmiş bir formüle yerleştirilir.

- Serum kreatinin (sKrea; mg/dL)
- Toplam bilirubin (tBili; mg/dL)
- INR (international normalized ratio: uluslararası normalleştirilmiş oran)

$$10^{\{0.957 \ln(\text{serum kreatinin}) + 0.378 \ln(\text{toplam bilirubin}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}}$$

1'den küçük olan değerler 1 olarak hesaplanır, 4'ten büyük olan kreatinin 4 olarak hesaplanır, haftada iki defa diyalize giren hastaların kreatinin değerleri 4'e yükseltilir. MELD değerinin üst sınırı 40'tır. Bundan yüksek olan değerler 40'a indirilir. MELD değerinin alt sınırı 6'dır. (21)

MELD skoru 2002 yılından beri kullanılan, matematiksel bir modeldir. Başlangıçta TIPS yapılan olgularda prognozu değerlendirmede kullanılmıştır. Renal fonksiyonların da skorlamada yer alması üstünlük oluşturmakla birlikte Child skorunda olduğu gibi varis kanaması skorlamaya dahil edilmemiştir. Bununla birlikte portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamasında prognozda en önemli parametre bilirubin değeri olduğundan MELD skorunun burada kullanımı güvenilir gözükmektedir. Transplantasyon önceliği gerektiren hepatosellüler kanser (HSK) için ekstra puan verilmesi, bekleme listesinden hastalığın progresyonundan dolayı çıkarılması veya kaybedilmesini azaltmıştır. UNOS verilerine göre MELD skorunun kullanıma girmesiyle bekleme listesindeki hasta kaybı azalmış ve yine hastalar daha iyi durumda karaciğer transplantasyonuna verildikleri için postoperatif mortalite düşmüştür. Yapılan başka bir çalışmada postoperatif mortaliteyi belirlemede MELD skoru etkin gözükmeyle birlikte, primer hastalık etiyolojisi özellikle hepatit C'de prognoz kolestatik hastalıklara göre daha kötü bulunmuştur. Hepatosellüler kanserde ekstra puan verilmesi, puan miktarı, gereksiz erken transplantasyon ya da diğer hastaların önceliğinin HSK olgularına tanınması gibi konulardaki problemler nedeniyle defalarca revize edilmiştir. MELD skorunun HSK'de kullanılmasıyla birlikte, HSK'ya bağlı transplantasyon oranı %8.8'den %21.7'e çıkmıştır. MELD skorunun asitli olguları değerlendirmede yetersiz olduğu ifade

edilmekle birlikte düşük MELD skoru olanlarda şiddetli asit varlığının mortaliteye etkisi nadirdir. Ancak son yıllarda düşük

Sodyum değerinin prognozla ilgili olduğu ve sodyumun da içine katıldığı skorlamanın daha güvenilir olacağı ileri sürülmektedir. Hepatik ensefalopati özellikle şiddetli olduğunda mortaliteye etkisi belirgindir ve MELD skoru burada yetersizdir. Child skorunda ise hepatik ensefalopati skorlamaya dahil edilmiştir. MELD skoru yaklaşık %15-20 olgunun yaşam süresini belirlemede yetersiz kalmaktadır (22)

1.1.9 Komplikasyonlar

Sirozda komplikasyon geliştiğinde dekompanse safhaya geçtiğine karar veririz.

Komplikasyon gözlemlendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir.

Tablo 2: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Özefagus varis kanamaları (ÖVK)
2. Assit (A)
3. Spontan asit enfeksiyonları (SAE)
4. Hepatik ensefalopati (HE)
5. Hepatosellüler karsinoma
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
9. Enfeksiyonlar
10. Endokrin sistem:Diyabet, hipoglisemi, hipogonadizm
11. Gastrointestinal sistem:Peptik ülser, safra taşları

Özefagus Varis Kanaması (ÖVK): Özefagus varisleri portal hipertansiyon ve sirozlara bağlı ciddi üst gastrointestinal kanamaların en önemli nedenidir. Gastrik ve nadiren intestinal varisler, portal hipertansif gastropatiler ve anjiodisplazilerde kanama olabilir. Sirozlu olguların en az %50'sinde özefagus varisi mevcut olup, bunların üçte birinde de ciddi kanama görülür. En sık özefagusun distal 5 cm'lik bölümündeki varisler kanarlar. Portal ven ile inferior vena arasında basınç farkı 12mmHg'nin üzerine çıkarsa varisler kanayabilir. Özefagus varis kanamalarının mortaliteleri çok yüksek olup, ilk 2 haftada %30,2, yılda %60 tır.

Assit: Periton boşluğunda sıvı toplanması olup sirozun en önemli komplikasyonudur. Kompanse sirozluların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde assit gelişir ve assit geliştikten sonra 2 yıl içinde olguların yaklaşık %50'si ölüür. Assit sirozlu hastalarda anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal anomalilerin sonucunda gelişir. Eskiden assidin oluşması için underfill ve overflow teorileri ortaya atılmışlarsa da en son teori olan arteriyel vazodilatasyon hipotezi en geniş kabul gören ve hemodinamik bulgulara en uygun teoridir. Sirozda sıvı retansiyonu dolayısıyla dolayısıyla asit oluşumunda ilk basamak portal hipertansiyon gelişmesidir, portal hipertansiyonsuz sirozlularda assit ve ödem oluşmaz. Portal basıncın 12 mmHg'nin üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir. Presinuzoidal portal hipertansiyon diğer predispozan faktörlerin yokluğunda asit oluşturmaz.

Spontan assit enfeksiyonları: Spontan bakteriyel peritonit (SBP), genel anlamda enfeksiyon kaynağının karın içinde bir odaktan olmadığı ve cerrahi tedavi endikasyonu olmayan asit sıvısının enfeksiyonudur. Sirozda bakteriyel enfeksiyonlar oldukça sık gözlenmekte ve oldukça ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır, sıklıkla mortalite nedenidir. Sirozda enfeksiyonu presipite eden nedenler; retiküloendotelial sistem fonksiyonunun bozulması, hücrel immünitede bozukluk, defektif fibronektin yapımı, kompleman düzeyinde azalma, monosit ve makrofaj disfonksiyonu, nötrofil fonksiyonunda bozukluk, opsonik aktivitede azalma, jejunumdaki aerobik gram (-) bakteri florasında artış, kollaterallerle bakterilerin karaciğerin retiküloendotelial filtresinden geçmeden sistemik sirkülasyona erişmeleri, gastrointestinal kanamalar, fiziksel hareketsizlik, malnütrisyon hipovolemi, kaşıntı, tanı ve tedavi nedeniyle kullanılan girişimler olarak özetleyebiliriz. Olguların büyük kısmında enfeksiyon, hastaneye yattıktan sonra alınır (%53).

Hepatosellüler karsinoma (HCC): Primer hepatosellüler karsinom (PHK) batı literatüründe %80 sirozun komplikasyonu olarak gözüür. Bölgemizde bu oran %94,6 dır (23). Sirozun PHK oluşturma mekanizması; siroz hepatositlerde yaygın rejenerasyon aktivitesine neden olur (makro rejeneratif nodül), bu aktif proliferasyon mutant hücre kolonlarının oluşmasını arttırmaktadır. Karaciğerin mikro sirkülasyonunda yaptığı değişiklikler nedeniyle nitrik oksit (NO) gibi onkojenik materyalin rejeneratif hepatositler gibi seçilmiş hücrelere daha fazla gitmesine neden olmakta ve karaciğerin portal sahadaki olgun hepatositlerin sentrilobüler sahaya normal akımını bloke etmesi en sık suçlanan mekanizmalardır.

Hepatorenal sendrom (HRS): Siroz nedeniyle hospitalize edilen hastaların %7 ile %15 inde saptanır. Oligüri, azotemi, hiponatremi, düşük idrar sodyumuyla karakterize

fonksiyonel bir böbrek hastalığıdır. HRS tanısı ancak diğer böbrek yetmezliği nedenleri ekarte edildikten sonra konulabilir. HRS'nin 2 tipi mevcuttur. Tip 1 HRS; hızlı ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterize, diğer tıbbi komplikasyonlar ve tedavisel girişimlerle birlikte bulunan, 2 haftadan kısa bir süre içinde serum kreatininin 2,5 mg/dl ve kreatin klirensinin 20ml/dakikaya düşmesiyle karakterizedir. Tip 2 HRS ; karaciğer rezerv ve fonksiyonunun nisbeten iyi muhafaza edildiği glomerüler filtrasyon hızının stabil ve orta şiddette azalmasıyla karakterize kronik, yavaş ilerleyici böbrek bozukluğudur ve prognozu daha iyidir.

Hepatopulmoner sendrom (HPS): İleri evre kronik karaciğer hastalığı olan bir kimsede hasta oda havasını soluyorken alveol arteriyel oksijen gradientinde artma, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve arteriyovenöz şantlar sonucu gelişen, sağdan sola akıma neden olan intrapulmoner şantların oluşmasıyla karakterize bir tablodur. Etyolojide hasta karaciğerin sirkülasyondaki epinefrin, glukagon, endotelin-1, nitrik oksid, somatostatin ve tromboksan A gibi pulmoner vazodilatatörleri temizleyememesi sorumludur.

1.2 HEPATİT C ENFEKSİYONU

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü hepatit C virusu (HCV) ile enfekte olup toplam 170-200 milyon insan hepatit C taşıyıcısı olarak rapor edilmektedir (24). Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde yer almakta olup, HCV sıklığı %1-3 (0,5-1) arasındadır (25). Hepatit C virus enfeksiyonu en sık 20-39 yaşları arasında, kronik hepatit C (KHC) hastalığı ise en sık 30-49 yaş grubunda görülmektedir. Kronik hepatit C olgularının çoğu anikterik ve asemptomatiktir (26).

Gelişmiş ülkelerde akut viral hepatitlerin %20, kronik viral hepatitlerin %70, sirozla sonlanan viral hepatitlerin %40, hepatosellüler kanserlerin (HCC) %60 ve karaciğer transplantasyonu yapılan olguların %30'undan HCV sorumludur (27). Kronik hepatit C tedavisinde ilk kez 1990 yılında 'interferon (IFN) monoterapisi' uygulanmış, 1998 yılında 'interferon ve ribavirin kombinasyonu' daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. İnterferon alfa (IFN- α)'nın tedavideki etkinliği, klerensinin hızlı ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle sınırlı olmuştur. Bu nedenle IFN'ların plazma yarı ömrünü uzatmak üzere pegile formları geliştirilmiştir. Ardından, pegile interferonlar (PEG-IFN) ile yapılan tedaviler konvansiyonel IFN ve ribavirin kombinasyonuna üstün bulunduğundan PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile genotip 1 olgularında %50-60, genotip 2 ve 3 olgularında ise %80-90 tedavi yanıtına ulaşılabilmiştir (28,29,30). Kombinasyon tedavisi grip benzeri belirtiler, halsizlik, saç dökülmesi, depresyon, anksiyete, kilo kaybı, dermatit, enjeksiyon alanında reaksiyon, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi yan etkilere sebep olabilir. Daha az sıklıkla akut psikoz, konvülziyon, otoimmün reaksiyon, hipertiroidi, hipotiroidi görülebilir (31). Yan etkiler nedeniyle olguların %10-20'sinde tedavinin erken sonlandırılması gerekmektedir (32).

1.2.1 Hepatit C Virusunun Yapısı

Hepatit C virusu, sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virusudur. RNA'sı yaklaşık olarak 9,6 kilobaz uzunluğundadır. Yapısı, genom özellikleri ve replikasyon siklusu flaviviruslara benzer. Ancak bugün hepacivirus adı altında yeni bir grupta yer alır (33).

1.2.2 Hepatit C Virusunun Genotipleri

Filogenetik analizler HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipinin olduğunu göstermektedir. Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilmektedir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japon ve NJ: non-Japon) bulunmaktadır. Genotip 1b dünyadaki tüm izolatların %40-80'inden sorumlu, hakim olan genotiptir. Genotip 1a Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde en yaygın tip olup, bunu 1b ve 2 izlemektedir. Batı Avrupa ve Güney Doğu Asya'da en fazla genotip 1b görülmektedir. Genotip 2 bütün dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da; genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da predominant, genotip 4a Mısır, genotip 5 Güney Afrika, genotip 6 Hong Kong'da yaygındır. Türkiye'de predominant genotip 1b'dir (%66.7-100). Bunu daha düşük oranlarda genotip 1a (%3.45-33.3) ve genotip 4 (%3.7) izlemektedir (34,35).

1.2.3 Hepatit C Virusunun Bulaşma Yolları

Hepatit C virusunun geçişi, başlıca, enjeksiyonlarda kullanılan iğne ile inokülasyon, kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu ve perinatal yolla olmaktadır. Hepatit C virus antikorlarının rutin olarak taranmasını takiben, kan ve kan ürünleri ile geçişte belirgin bir azalma görülmüştür (36). Cinsel temas, ev içi temas, anne sütü ve nozokomiyal yolla da bulaşabildiği bilinmektedir (37).

1.2.4 Hepatit C Virus Enfeksiyonu Tanısı

HCV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan yöntemler ikiye ayrılır:

- i..Serolojik testler [enzim immunoassay (EIA) ile anti-HCV saptanması, doğrulama testleri-rekombinant immunoblot assay (RIBA)
- ii..Moleküler testler (kalitatif ve kantitatif olarak HCV-RNA saptanması).

i. Serolojik Testler

Hepatit C virus enfeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem, HCV antikorlarının aranmasıdır. Anti-HCV virus alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşir ve HCV enfeksiyonu tanısında ilk başvuru testidir. Anti-HCV pozitifliği, HCV ile karşılaşmayı

gösterir. Akut, kronik ve iyileşmiş enfeksiyon ayırımı yapamaz. Hepatit C virusu ile enfekte olanlarda antikorlar yaklaşık sekiz haftada pozitifleşir. İmmünsüprese hastalarda, insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında HCV antikoru saptanmayabilir. Bu durumlarda enfeksiyon şüphesi varsa HCV-RNA bakılmalıdır (38). Tedavi olan kronik HCV olgularında tedaviye yanıt alınsa bile, anti-HCV kaybolmaz. Antikor seviyeleri viral klirensten 10-20 yıl sonra kaybolabilir, bu olguların %7-40'ında spontan klirens gelişmiş olur ve önceki enfeksiyonun hiçbir serolojik belirtisi kalmaz (39).

Günümüzde anti-HCV testi olarak ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak testlerin duyarlılığı %97-99'dur. Serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar. EIA testlerinde özellikle prevalansın düşük olduğu bölgelerde yalancı pozitiflik görülebildiğinden, böyle durumlarda rekombinant immunoblot assay (RIBA) testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir (33, 40-43).

ii. Moleküler Testler

HCV-RNA; HCV enfeksiyonunun tanısında kullanılan en duyarlı yöntemdir ve tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (44). Virus alındıktan bir-iki hafta sonra pozitifleşir (39). HCV-RNA, serokonversiyon öncesi dönemde akut hepatit C (AHC) enfeksiyonunun tanısında, antikoru pozitif olgularda vireminin araştırılmasında, HIV enfeksiyonu ve kronik hemodiyaliz olguları gibi antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda anti-HCV negatif enfeksiyonların tanısında kullanılır (38).

HCV-RNA tespitinde kalitatif ve kantitatif testler kullanılabilir. Kalitatif HCV-RNA testleri klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time (RT) PCR ya da transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) tekniğine dayanır (45). Kalitatif testler ile 15 IU/mL ve üzerindeki viral yük tespit edilebilir ve kantitatif testlere göre daha duyarlıdır (44, 46, 47). Tüm genotipler için duyarlılığı eşittir (48). Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif testler de kullanılır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonal ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (38).

1.2.5 Klinik Özellikler

i. Akut Hepatit C

Ülkemizde %1-3 sıklığında görülen HCV enfeksiyonu ortalama 6-8 haftalık enkübasyon döneminden sonra akut hepatite neden olur (49). Hepatit C virus teması sonrasında ortalama %1.8 (0-7) oranında HCV enfeksiyonu gelişir. Bunların %16'sında semptomatik hastalık görülürken %84'ü asemptomatik seyrederek. Sıklıkla asemptomatik seyretmesi ve serolojik testlerin nonspesifik olması nedeni ile akut hepatit C enfeksiyonunun tanısı güçtür. Serolojik testler ile kronik hastalığın akut alevlenmesi ve akut enfeksiyon ayırt edilemez. Anti-HCV IgM testi akut ve kronik enfeksiyonlarda benzer konsantrasyonlarda saptandığından, akut enfeksiyon tanısında yeri yoktur. İntravenöz ilaç kullananlar, parenteral maruziyeti olanlar ve sağlık çalışanları gibi bilinen risk faktörleri olan kişilerin sistematik takibi sonucu anti-HCV pozitifleşmesinin saptanması ile asemptomatik akut hepatit C olguları tespit edilebilir (39). Serolojik olarak anti-HCV negatif, HCV-RNA'nın pozitif saptanması akut enfeksiyonun erken döneminin kuvvetli göstergesidir (40). Akut hepatit yapabilecek metabolik/toksik karaciğer hastalığı ve diğer nedenleri dışlamak kaydı ile klinik veya biyokimyasal olarak akut hepatit varlığında ve moleküler yöntemlerle HCV-RNA pozitifliğinin saptanması durumunda anti-HCV pozitifliği aranmaksızın, akut hepatit C tanısı konulabilir (50). Yine maruziyet öyküsü olanlarda anti-HCV negatif, HCV-RNA pozitif saptanması akut hepatit C'nin kuvvetli göstergesidir. Serum HCV-RNA düzeylerinde dalgalanmaların görülmesi akut hepatit C enfeksiyonunun karakteristik özelliğidir (39).

Enfekte olan kişilerin %15-30'unda ılımlı bulgularla seyreden akut hepatit sendromu gelişir ve 2-12 hafta içinde semptomlar geriler (51). Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı ve idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den daha az olguda görülür (52).

Spontan iyileşme; serumda HCV-RNA'nın altı aydan daha uzun süreli kalıcı olarak kaybı ve ALT düzeyinin normalleşmesi olarak tanımlanmaktadır (50).

Kronikleşme, siroz ve karaciğer kanseri gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişme olasılığının yüksek olması nedeniyle hepatit C enfeksiyonunun akut döneminde hepatit A virusu (HAV) ve hepatit B virusu (HBV)'ndan farklı olarak tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Hepatit C virusu ile enfekte olgularda virusun kendiliğinden temizlenmesi özellikle semptomatik olgularda ve sıklıkla ilk 3 ayda görülmektedir. Bu nedenle akut hepatit saptananlarda 8-12 hafta kadar HCV-RNA'nın kendiliğinden negatifleşmesi, aksi durumunda 24 haftalık PEG-IFN tedavisine başlanması önerilmektedir (53).

ii. Kronik Hepatit C

Hepatit C virusu ile enfekte kişilerin %55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir (54). Çocukluğunda ya da genç erişkin döneminde enfekte olan kişilerde HCV klirensi yaşlılara göre daha yüksektir (55).

Hepatit C virus enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C tanısı konulan olguların çoğunda akut hepatit geçirme öyküsü ve herhangi bir yakınma yoktur. Genellikle kan bağışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C enfeksiyonunda en sık bildirilen semptom yorgunluktur (53). İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi genellikle normalin üç katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. Kronik hepatit C enfeksiyonunun ilginç özelliklerinden biri de otoantikorların oluşmasıdır. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen LKM-1 antikorları tespit edilir (44). Kronik HCV enfeksiyonunda ise HCV-RNA düzeyi stabil olup, 1 log'dan fazla değişiklik görülmez (39).

Kronik hepatit C enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatic fibrozis ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir (33). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde meydana gelir. Hepatit C virus enfeksiyonu alındıktan sonra olguların %5-20'sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişir (33, 54). Fibrozisin ilerlemesi enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koenfeksiyonu ve düşük CD4+ T lenfosit sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (33, 48).

Kronik hepatit C enfeksiyonunun en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve enflamasyonu, sınırlı fibrozisi olan olguların prognozu oldukça iyidir; siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroenflamasyonu veya fibrozisi olan olgularda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme olasılığı yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu olguların yılda %4-5'inde dekompanseasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (44).

1.3. DİABETES MELLİTUS

1.3.1 Tanım

Diyabetes mellitus (DM); insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır (56,57).

DM etiyojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliktedir ve bir sendromdur.(58)

1.3.2 Epidemiyoloji

İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, diabetes mellitus insidans ve prevalansında bir patlamaya neden olmuştur(59).

Dünya Sağlık Örgütü verileri diyabetin prevalansının gelecek 22 yıl içinde iki katına çıkacağını düşünmektedir(60). Dünya genelinde 2025 yılında diyabet prevalansının erişkin popülasyonun %5.4 olacağı ve bu olguların %75'inin gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir (60,61). Diyabet prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de %1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Mikronezya'daki Naurulularda veya Pima Kızılderililerinde %20-45'e kadar çıkabilmektedir (62,63).

Farklı toplumlarda görülen diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Etnik gruplar dışında diyabet için risk altında olan belirli popülasyonlardan biri de yaşlılardır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi III (NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre diyabet prevalansının 20-39 yaşları arasındaki erkeklerde %1.6 iken 75 yaş üstü erkeklerde %21.1 olduğunu göstermektedir. Bu da gelecek yıllarda diyabet prevalansında öngörülen artışın en az yarısından yaşlanan dünya popülasyonunun sorumlu olacağını işaret etmektedir(64,65).

2010 yılında ocak ile haziran ayları arasında 20 yaş üzeri 26 499 kişi ile (16 696 kadın, 9 327 erkek) 15 783 kent ve 10 441 kırsalda yapılan TURDEP II çalışmasının sonucuna göre Türkiye’de diyabet prevalansı %13,7, izole bozulmuş açlık glukozu prevalansı %14,5, izole bozulmuş glukoz toleransı %7,1 olarak saptanmıştır.(66)

1.3.3. Tam

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında ADA (Amerikan Diyabet Birliği) yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamış (67) ve hemen ardından 1999’da WHO (Dünya Sağlık Örgütü) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir (68). Daha sonra 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF (Uluslararası Diyabet Fedarationu) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir (69). Buna karşılık, ADA ve EASD (Avrupa Diyabet Çalışma Birliği) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (70).

Sonuç olarak 1999 kriterleri ile 2003 kriterleri arasındaki en çok tartışılan farklardan biri IFG aralığıdır. 1999 kriterlerine göre IFG aralığı 110-125mg/dl, 2003 kriterlerine göre IFG aralığı 100-125 mg /dl dir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği’nin (TEMED) 2013 yeni tanı kriterleri Tablo-1’de görülmektedir (71).

Tablo-1

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG+BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. A1C Standardize metotlarla ölçülmelidir.(70)

1.3.4. Sınıflama

Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (ADA 2013 kılavuzu)(17)

I. Tip 1 diyabet (b-hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliği vardır)

A. İmmun aracılı

B. İdiopatik

II. Tip 2 diyabet (göreceli insülin eksikliği olan ağırlıklı insülin direncinden, insülin direnci olan ağırlıklı sekresyon kusuru arasında değişebilir)

III. Diğer spesifik tipler

A. b-hücre fonksiyonundaki genetik defektler

1. MODY 3 (kromozom 12, HNF-1a)

2. MODY 1 (kromozom 20, HNF-4a)

3. MODY 2 (kromozom 7, glukokinaz)

4. MODY'nin diğer nadir formları (MODY 4: kromozom 13, insulin promoter factor-1;MODY 6: kromozom 2, NeuroD1; MODY 7: kromozom 9, karboksil ester lipaz)

5. Geçici yenidoğan diyabeti (en sık ZAC/HYAMI 6q24'de imprint defekti)

6. Kalıcı yenidoğan diyabeti (en sık B-hücreci KATP kanalının KCNJ11 kodlayan gen, Kir6.2 alt birimi)

7. Mitokondriyal DNA

8. Diğerleri

B. İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar

1. Tip A insulin direnci

2. Leprechaunizm

3. Rabson-Mendenhall sendromu

4. Lipoatrofik diyabet

5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları

1. Pankreatit

2. Travma/pankreatektomi

3. Neoplazm

4. Kistik fibrozis

5. Hemokromatozis

6. Fibrokalküloz pankreatopati

7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali

2. Cushing sendromu

3. Glukagonoma

4. Feokromositoma

5. Hipertiroidizm

6. Somatostatinoma

7. Aldosteronoma

8. Diğerleri

E. İlaç ve kimyasal maddelerle indüklenen

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asid
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. β -Adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. g-Interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
3. Diğerleri

G. İmmun aracılı diyabetin nadir formları

1. "Stiff-man" sendromu
2. Anti-insulin reseptor antikorları
3. Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Myotonik distrofi
9. Porfiriya
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

1.3.5 TİP II DİYABETES MELLİTUS

Tip 2 DM en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklarından biridir ve gelişmiş ülkelerde çoğu populasyonda % 5- 10 oranında görülür(71). Mikro ve makro anjiopatinin neden olduğu geç komplikasyonları sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Diyabet körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitelerin amputasyonu gibi istenmeyen durumların oluşmasında majör etkenlerden biridir. Ayrıca tip 2 DM olan hastalarda kardiovasküler hastalık riski 3-5 kat artmıştır. Genellikle hasta grubu 30 yaş üzeri obez veya kilolu olsa da son 10-15 yılda çocukluk ve adolösan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakalarında artış gözlemlenmiştir. Yüksek oranda bir genetik yatkınlık söz konusu olduğu tip 2 DM de hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Tip 2 diyabet hastaları ketoasidoza meyilli değildirler, fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) ketoasidoz gelişebilir. Genellikle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.

1.3.5.1. Tip 2 Diyabet Özellikleri

1. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
2. Herhangi bir yaşta görülebilmeye rağmen genellikle 30 yaşından sonra tanı konur (Özellikle 45 yaş üstü sıklığı artar). Bazı etnik gruplarda daha erken yaşta ortaya çıkabilir.
3. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Diyabetin klasik semptomları olmadan da ortaya çıkabilir. Çoğu kez de uzun süren bir asemptomatik dönemi vardır ve tesadüfen tanı konur.
4. Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite hikayesi olsa da özellikle yaşlılarda tip 2 diyabet obez olmayanlarda da görülebilir.
5. Ketoasidoza meyilli değildirler, fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar, cerrahi gibi) veya ileri dönemde beta hücre rezervi azaldığında ketoasidoz gelişebilir.

7. Genellikle diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.

8. Hem insülin sekresyonu hemde insülin etkisinde bozuklukla birlikte.

1.3.5.2. Tip 2 DM için risk faktörleri:

Primer korunma programlarının başarı ile uygulanabilmesi için risk faktörlerinin tanımlanması gereklidir. Tip 2 DM için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak 2 başlık altında toplanabilir.

a)Değiştirilebilir risk faktörleri: Bunlar obezite, santral obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, sigara, alkol kullanmama, düşük lifli gıdalarla beslenme, aşırı doymuş yağlar ile beslenmedir.

b)Değiştirilemez risk faktörleri: Bunlar etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, tip2 DM açısından pozitif aile, gestasyonel diyabet öyküsü ve glukoz intolerans, hipertansiyon, dislipidemi, düşük doğum ağırlığı öyküsüdür(72,73).

1.3.5.3. Tip 2 DM patofizyolojisi

Toplumda en sık görülen diyabetes mellitus tipidir (%90-95). Son yıllarda tip 2 diyabetes mellitus patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve buna neden olan dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik faktörler tip 2 diyabet oluşumunda kuvvetle etkilidir. Tip II diyabetli hastaların 1. derece akrabalarında hastalık riski olmayanlara göre 5-10 kat daha yüksektir. Ancak mekanizması komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır (74,75). Pankreas beta hücresi ile kas ve yağ dokusu metabolizmasında yer alan molekülleri ilgilendiren genler, diyabetes mellitusa aday oluşturabilecek genlerdir (76,77).

Hastalığın oluşumunda birden fazla anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır. Ayrıca her biri genetik kontrol altında olan insülin sekresyonu ve sensitivitesi bozuklukları da görülebilmektedir.

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır. MODY(Maturity Onset Diabetes of Young); sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir.

Mitokondriyal diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bunlarda insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (78,79).

İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan diyabette, insülin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akontozis nigricans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler bulunabilir(78).

Obezite ile insülin direnci arasında doğrudan ilişki vardır ve tip 2 diyabet gelişen hastaların %80'i diyabet öncesi dönemde obezdir. Obezite, diyabetin açığa çıkmasına var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur(80). Adipositler; insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilirler. Ancak obezite olmadan da tip 2 diyabetes mellitus gelişebilir. Obez tip 2 diyabetes mellitusta insülin direnci daha ön planda iken, obez olmayanlarda insülin sekresyon bozukluğu ön plana geçer. Zayıf olan hastalarda yavaş gelişen tip 1 diyabet varyantı olan LADA olma olasılığı mevcuttur.

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir (87):

- ❖ Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas β hücre disfonksiyonu (insülin salgılanma defekti)
- ❖ İnsülin direnci
- ❖ Hepatik glukoz üretimi artışı

Asıl olarak Tip II diyabette karakterize olan iki metabolik defekt β hücrelerinden insülin salınımında bozukluk olması ve salınan insüline periferik dokularda direnç gelişmesidir. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden β hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında β hücre fonksiyon bozukluğu ve

insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir. Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır.

Tip 2 diyabetteki primer patolojinin β hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin hetorejenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir.

Yukarıda belirtilen tartışmalardan ayrı olarak son yıllarda tip 2 diyabetin oluşmasında dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır.

Ayrıca normal sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda kronik fizyolojik öglisemik hiperinsülineminin insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tıpkı tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir. Fakat tüm bunlara karşın tip 2 diyabetin oluşmasında en önemli iki patogenetik faktör insülin eksikliği ve insülin direncidir (74,81).

1.3.5.4. Komplikasyonlar

Diyabetes mellitusun kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur (82) ADA, tavsiye ettiği glisemik hedefleri, glisemik kontrolün diyabetik komplikasyonların gelişmesini belirlemesi temeline göre oluşturmuştur. Genel olarak HbA1C hedefi <7 dir. (83)

1.3.5.4.1. Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz

Hipoglisemi

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Bu nedenle özellikle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (84,85).

Hiperozmolar hiperglisemik durum

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur (86,87). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve genelde ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (87).

Diyabetik ketoasidoz

Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalite hızı yaklaşık %5'tir (84). İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur değişikliklerine sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıksa da bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir.

Laktik asidoz

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik

asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (86).

1.3.5.4.2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (88,89)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Diyabetik kalp hastalığı

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diyabetik ayak
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Son yıllarda hızla artarak global bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Ayrıca diyabette kardiyovasküler hastalık riski de 2-4 kat artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Birçok çalışmaya göre komplikasyonlar tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıkmakta veya tanı konulduğunda etkilenmiş oldukları görülebilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen, kan yağlarının niteliği ve yoğunluğu, endotel ve intima değişiklikleri, hiperkoagülabilité, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, arteroskleroz gelişiminde hızlanma, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği hiperinsülinemi

ve insülin direnci, sigara gibi faktörler de rol oynamaktadır. Kronik komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjiopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (90-94).

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler geçirgenliğin artışı şeklinde iken, en önemli yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük küçük bütün kan damarları bozulur (92, 88, 95).

-Diyabetik retinopati:

Tüm görme kaybı nedenleri arasında ilk sırayı alır. Diyabetik retinopati görülme sıklığı 15 yıllık insüline bağımlı diyabetiklerde %98, insülin kullanan 30 yaş üzerindeki diyabetiklerde %82, insüline bağımlı olmayan diyabette %58 civarındadır. Diyabetik retinopati için risk faktörleri, diyabet süresi, yaş, cinsiyet, hiperglisemi, insüline bağımlılık, hipertansiyon, nefropati ve anemi, dislipidemi, alkol ve sigara kullanımınıdır (90). Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir.

Nonproliferatif Retinopati: Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. Basit ve background retinopati diye ikiye ayrılır. En erken klinik bulgusu, minik kırmızı noktalar şeklinde görülen 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 nonproliferatif lezyonlar daha da ilerler, intraretinal mikrovasküler anormallikler (venlerde düzensizlikler, variköz değişiklikler, venöz tomurcuklar veya çok geçirgen hale gelmiş genişlemiş) oluşmasıyla 1-2 yıl içinde proliferatif faza ilerler (96).

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 körlükle sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır: Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Proliferatif retinopati, diyabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur ve vitreusda

kanama, retinal dekolman ve körlük riski artar. Proliferatif retinopatinin başlangıcından itibaren 5 yılda, Tip 1 DM'da %40 ve tip 2 DM'da %60 körlük gelişir.

Tedavide öncelikle iyi glisemik kontrol sağlanmalıdır. Yılda en az bir kez göz muayenesi yapılmalıdır. Proliferatif retinopatide ve makula ödeminde en iyi tedavi yöntemi lazer fotokoagülasyondur. Aspirin ve aldoz redüktaz inhibitörlerinin yararı gösterilememiştir. Gerekli durumlarda cerrahi tedaviye başvurulabilir.

Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III,IV,VI), otonomik pupiller disfonksiyon, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır.(96)

-Diyabetik nefropati:

Terminal dönem böbrek hastalarının yaklaşık yarısını diyabetik nefropati hastaları oluşturur. Diyabetik nefropati seyri başlıca 5 dönem halinde incelenebilir.

1.Akut böbrek hipertrofisi ve hiperfonksiyonu ile seyreden ilk dönem.

2.Normoalbuminürik sessiz dönem: Mikroalbuminüri 20 mikrogram/dak düzeylerinin altındadır ve geçici olabilir.

3.Başlangıç halinde diyabetik nefropatidir. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün kadardır.

4.Klinik diyabetik nefropati dönemi: Protein atılımı 300 mg/gün'den fazladır. Bu durum proteinüri olarak adlandırılır.

5. Üremi dönemidir.

Azotemiden önce nefrotik sendrom gelişebilir. Hipertansiyonun eklenmesi ile böbrek hastalığının ilerlemesi hızlanır. GFR<60 ml/dk olduğunda, mümkünse nefroloji konsültasyonu istenmelidir, GFR<30 ml/dk ise mutlaka nefrolojiye sevk edilmelidir.

Aşkar nefropati geliştikten sonra tedavi başlanmayan hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFR) kademeli olarak, ortalama yılda 2-20 ml/dk olarak azalmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalar arasında, GFR' nin düşme hızı bireyler arasında farklı olabilese de tip 1 ve tip 2 diyabet arasında çok farklı olmadığı düşünülmektedir.

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları üç ana başlık altında toplanabilir. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri ve aşikar nefropatili hastanın tedavisi olan tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir.

Primer Önlemler:

*Glisemi kontrolü: İntensif glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişimindeki gerileme tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT çalışmasında %25 iken , tip 2 diyabetiklerde yapılan UKPDS çalışmasında %34 olarak bulunmuştur.

* Varsa hipertansiyonun agresif kontrolü: UKPDS çalışmasında 6 yıllık izlem sonunda sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29, makroalbuminüri riskini ise %29 oranında azalttığı gösterilmiştir.

* Asemptomatik olabilecek üriner enfeksiyonlar ve mesane disfonksiyonu tedavisi

*Normoalbuminürik olmasına rağmen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanılmasının diyabetik nefropati progresyonunu ve mikroalbuminürinin oluşmasını geciktirdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir(97).

Sekonder Önlemler:

Mikroalbuminürinin oluştuğu bu evrede glisemik kontrolün makroalbuminüriye geçişi engellediğine ait veriler azdır. Fakat mevcut tedavi rehberleri glisemik kontrolü aşikar nefropatinin oluşması ve ilerleme riski üzerine etkisi nedeniyle tavsiye etmektedir. Çeşitli çalışmalarda diyabette diyastolik kan basıncının 80 mmHg 'den düşük olmasının komplikasyonları azalttığı, epidemiyolojik analizlerde de kan basıncının kardiyovasküler olay riskini ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetiklerde antihipertansif tedaviyle hedeflenmesi gereken kan basıncı düzeyi 130/80 mmhg ve altındaki değerler olmalıdır. Bu nedenle bunun üstündeki değerlerde nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavinin başlanması ve iyi tolere ediliyorsa 120/80 mmHg'nın altına düşürülmesinde ACE-İ veya ARB'ye ek olarak kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmektedir(97).

Düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFH'deki düşmeyi geciktirebileceği ileri sürülmektedir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır(98).

Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle lipid düzeyleri yakından izlenmeli, diyet uygulamaları dışında statin ve fibratların erken dönemde kullanılması önerilmektedir. Hipertansiyonu olmayan diyabetik hastalara simvastatin verilmesini takiben 1 yıl sonunda albüminürinin %25 azaltıldığına gösterilmesi, nefropatinin her aşamasında bu ajanların kullanımının önerilmesine yol açmıştır.

Tersiyer Önlemler:

Kan glukozu kontrolünün bu evrede diyabetik nefropati seyrini değiştirdiğine dair bazı araştırmalar mevcuttur. Oral hipoglisemik ilaçların bir çoğu böbreklerde metabolize ve elimine edildiği için, bu evrede toksisite yaratacağından kullanılmaları sakıncalıdır. Bu devrede hipertansiyon erken ve sık görülen bir olaydır. Ayrıca nokturnal hipertansiyon da vardır. Hipertansiyonun agresif tedavisi GFH azalmasını önler. Yeterli tedavi ile bu evrede özellikle tip 1 DM hastalarında SDBY'nin 7 yıl yerine 30 yıla kadar gecikmesi sağlanabilmektedir. Bu araştırmalar, hedef kan basıncı değerlerinin 130/80 ve hatta 120/75 mmHg (eğer tolere edebiliyorsa) olması gerektiğini bu şekilde GFH'daki azalmanın en aza indirgenebileceğini vurgulamaktadır. Agresif kan basıncı kontrolü için, özellikle ACE-İ'leri kullanılmalıdır. ACE-İ'leri günümüzde diyabetik nefropati tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır ve diğer antihipertansiflerden ayrıcalıklı bir yere sahiptir.

Diyabetik hastalarda üremi geliştiği zaman retinopati ve nöropati daha çabuk ilerler, glisemi ve tansiyon arterial kontrolü güçleşir. Üremi ilerlediği zaman renal replasman tedavisi düşünülmelidir (97).

-Diyabetik nöropati:

Tip 2 DM hastalarında tanı sırasında %7-8 diyabetik nöropati vardır. Semptomatik yaşam kalitesini bozan nöropati diyabetik hastaların %50'sinde mevcuttur. Diyabetik nöropatinin mononöropati vazo nervorumların hastalığının neden olduğu, otonom

nöropati ve polinöropatinin ise metabolik nedenlerle oluştuğu kabul edilmektedir. Sensoryel bozukluk nedeni ile anestezi veya hipoestezi, vibrasyon ve pozisyon duygusunda kusur vardır. Diyabetik nöropatisi olan hastalarda el ve ayaklarda ağrı ya da duyu kaybı, sindirimde yavaşlama, karpal tünel sendromu veya kardiyovasküler yanıtlarda bozulma görülür(96).

Normogliseminin sağlanması diyabetik nöropatinin hangi formu veya devresi olursa olsun tedavinin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Diyabetik nöropatinin tedavisinde Aldoz redüktaz inhibitörleri, gama-linoleik asit, alfa lipoik asit ve vazodilatörler kullanılabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde ise trisiklik antidepresanlar selektif serotonin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, tramadol, meksiletin, lidokain ve topikal kapsaisin kullanılabilir.

Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetiklerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (92,99-103).

-Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır. Diyabetiklerde fibrinojenin yarı ömrünün kısalması olmasına rağmen fibrinojen düzeyinin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma viskozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu arttırarak mikrosirkülasyonu güçleştirebilir. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayları da sorgulamalıyız. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir (104).

-Periferik Damar Hastalığı

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz (104).Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diyabet makroanjyopatının ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde

kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinstede aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkaçıcı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir. Tip 2 diyabette makroanjopati lezyonları daha çok distal arterlerde görülür. Periferik vasküler hastalıkların klinik bulguları alt ekstremitede iskemisi, empotans ve intestinal anginayı kapsar. Bacaklardaki gangren insidansı diyabetiklerde aynı yaşdaki kontrol grubundan 30 kat daha fazladır. Diyabetin neden olduğu veya hızlandırdığı periferik arter hastalığının klinikte en sık rastlanılan şekli diyabetik ayakdır. Ortopedi kliniklerinde non-travmatik alt ekstremitede amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayakdır (105).

-Diyabet ve Ateroskleroz

DM, karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili bir hastalık olarak bilinse de aterosklerozla yakın ilişkisi nedeniyle aslında vasküler hastalık olarak kabul edilir(106).

Diyabette ateroskleroz, diyabetik olmayanlara kıyasla daha erken yaşta başlamakla kalmaz daha hızlı seyretmektedir. Diyabette koroner arter hastalığı yönünden yapılan çalışmalarda sol ana koroner arterde daha fazla daralma olduğu, daha fazla sayıda ana koroner arterin tutulduğu ve aterosklerotik lezyonların daha yaygın olduğu görülmüştür. Aortada, serebral arterlerde ve alt ekstremitelerin periferik arterlerinde aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti artmıştır.

İnsüline bağımlı diyabetik hastaların yaklaşık 1/3'ü 55 yaşına kadar koroner arter hastalığından ölür ve hastalık süresinin uzaması ile bu oran artar. İnsüline bağımlı olmayan diyabetiklerde ise koroner arter hastalığından ölüm, diyabetin süresi ile ilişkili olmaksızın başta gelen ölüm sebebidir. Tip 2 diyabetteki ölümlerin %70'inden sorumludur. Her iki tip diyabette aterosklerotik risk faktörlerinin bulunması ve uzun süreli hiperglisemi olması ortak özellikleridir.

Diyabette aterosklerozun artmış olmasının diğer bir sebebi lipid peroksidasyonunun artması olabilir. Ayrıca diyabetik duruma bağlı olarak, lipoproteinlerin yapısında ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler de lipoprotein moleküllerini daha aterojenik hale getirir. İleriye dönük populasyon çalışmalarında, her iki cinsten diyabetikler arasında, koroner arter hastalığına bağlı ölümler 2-4 kat artmış

bulunmuştur. Glukoz toleransının bozulmuş olduğu kişilerde de koroner arter hastalığından ölüm artmıştır(107).

Diyabette aterosklerotik risk faktörleri; dislipidemi ve dislipoproteinemi, hipertansiyon, hiperglisemi, insülin direnci ve hiperinsülinemi, obezite, trombosit ve pıhtılaşma anormallikleri, endotel disfonksiyonudur. Bu faktörlerin minimale indirilmesi ve şiddetinin azaltılması tedavide en önemli hususdur.

1.4. Diyabet ve HCV İlişkisi

Hepatit C virüsünün (HCV) 1989 yılında bulunmasından sonra, dikkatler, kronik HCV enfeksiyonu ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin üzerinde toplanmıştır. Diyabet için risk faktörleri arasında ileri yaş, HCV genotip 3, ağır karaciğer fibrozu, ailede diyabet öyküsü ve karaciğer/böbrek nakli yer almaktadır. Hayvan modelleri ve insanlardan elde edilen verilere göre, HCV enfeksiyonu, karaciğer yağlanmasını indüklemekte ve tümör nekroz faktörü alfa'yı artırmaktadır. Bu durumların her ikisi de, insülin direnci ve bunu takiben tip 2 diyabet gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Diyabet ve hepatik steatozun birarada bulunmasının, fibroz progresyonu, hepatosellüler karsinom ve ateroskleroza artırdığı ileri sürülmektedir. İnterferon tedavisinin glukoz toleransında düzelme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, interferon alfa, β hücrelerine karşı immüniteyi artırabilir, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde tip 1 diyabeti aşikar hale getirebilir veya tip 2 diyabet gelişimi ile sonuçlanan hiperglisemiye neden olabilir. (108)

HCV enfeksiyonu olan hastalar siroz varlığından bağımsız olarak HBV enfeksiyonlu hastalara göre artmış diyabetes mellitus prevalansı göstermektedir. Diyabete yatkın hastalarda önceden bulunan HCV diyabetes mellitus riskini artırır, hatta non diyabetik hastalar da insülin resistansı gösterir. TNF alfa seviyesi artışı HCV'de kronik inflamasyona neden olurken insülin resistansı da yaratmaktadır. TNF alfa belki de HCV ve DM arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır. Siroz HCV'ye bağlı ise DM riski yüksektir, hatta transplantasyon sonrası DM riski eğer karaciğer transplantasyonu HCV'ye bağlı ise daha yüksektir. HCV hastalarında serum AST seviyesi, histolojik aktivite indexi ve fibrozis seviyesi; insülin sensitivitesi ile anlamlı koreledir. 260 hastalık yeni bir çalışmada insülin rezistansının, fibrozis derecesinin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. (109)

HCV ve DM arasındaki yakın ilişkiye rağmen altta yatan mekanizma varsayımsaldır. Tip 2 DM, insülin sekresyon defekti patofizyolojisi ile artmış hepatik glukoz üretimiyle ve insülin rezistansı ile aşırı hiperglisemi oluşturan kompleks ve multisistemik bir hastalıktır. Tüm bu faktörler HCV'nin DM gelişimindeki patojenik rolü ortaya koymada zorluğa neden olmaktadır. HCV'de DM gelişimi belki de multifaktöryel presirotik bir süreçtir. Anormal glukoz metabolizması ve insülin direnci genetik olarak aday olanlarda oluşmaktadır. Başka bir açıklama ise HCV direk viral etkiyle beta hücre fonksiyonunu etkileyebilir.(110)

1.5 DM ve Siroz İlişkisi

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ doku artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (**Error! Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.**). Siroz etyolojisinde batılı ülkelerde erişkinlerde hepatit C (%21) ve alkole bağlı karaciğer hastalığı (%17) ilk sırayı alırken bunları PBS (%9.3), PSC (%8.7), hepatit B (%5.5), otoimmün hepatit (%4.8), metabolik hastalıklar (hemakromatozis, Wilson hastalığı vb) (%3.7) izlenmektedir. Yaklaşık %11 lik bir hasta grubunda siroz etyolojisi belirlenememekte ve bunlar kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (111). Bugün kriptojenik karaciğer sirozlarının büyük kısmının non alkolik karaciğer yağlanmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. (112)

Obezite ve tip II DM ile karaciğer hastalığı arasındaki ilişki uzun seneler boyunca dikkat çekmiştir ama bir hastalık olarak tanımlama ilk kez 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından yapılmış özellikle obez hastalarda görülen ve alkol kullanmadığı halde tipik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının yer aldığı bu klinik-patolojik tablo NASH (non alcoholic Steato Hepatitis) olarak adlandırılmıştır.

Son yıllarda üzerinde görüş birliği sağlanan bir konu hastalığın alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olarak adlandırılması şeklindedir. Bu isimle bir uçta basit karaciğer yağlanması, diğer uçta sirozun yer aldığı tüm hastalık yelpazesi açıklanmış olmaktadır.

Bu tanımın içine biyopsi yapılmamış, yani histolojisi bilinmeyen hastalar da girmektedir. NASH ise bu spektrumun sadece belirli bir histolojik bulgularının olduğu bir bölümünü oluşturmaktadır. Hepatositlerde yağlanma yanı sıra nekroz ve balonlaşma dejenerasyonunun, değişen oranda fibrozis ile birlikte bulunması NASH tanımı için gerek şart olarak kabul edilmiştir.

Yağlı karaciğer hastalığı günümüzde sıklıkla artmakta olan bir karaciğer sorunu olarak karşımızda durmaktadır. 20 yaşında trafik kazası vb. nedenlerle ölen kişilerin otopsilerinde NAFLD (alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı) bulunma sıklığı % 16-24, NASH bulunma sıklığı %1.2-2.1 olarak bildirilmiştir. Metabolik sendrom sıklığının %35 olduğu dikkate alınırna NAFLD VE NASH'in de önemli bir sorun olduğunu söyleyebiliriz. Batı toplumlarında genel prevalansın %10-24 olduğunu bilmekteyiz ancak obez popülasyona baktığımızda bu prevalans %74'e kadar yükselmektedir. Tip II DM ve obezitenin bir arada olması yağlı karaciğer oluşması riskini artırır; öyle ki erişkindeki morbid obez diyabetik hastaların %100 ünde steatatoz, %50'sinde steatohepatit ve %19'unda siroz olduğu ileri sürülmüştür. (111)

DM, sirozlu hastalarda enflamasyon yatarak fibrozise gidişi hızlandırmaktadır.(113) Diyabetik hepatit C hastalarının karaciğer biyopsilerinde nondiyabetik gruba göre daha yüksek enflamatuvar aktivite gözlenmiştir.(114)

Wlazlo ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozu tip II DM ile güçlü ve bağımsız bir ilişki göstermektedir. (115) HCV enfeksiyonlu hastalar diğer karaciğer hastaları ile karşılaştırıldığında glukoz intoleransının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda da hepatit C enfeksiyonunun, DM gelişimi için ek bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Hepatit C ve DM arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür ve bu hastalığın endokrin sistem üzerine etkisini denetlemek için bir strateji geliştirilmesi gereklidir. (116)

Literatürdeki pek çok çalışmaya göre hepatit C tanılı hastalarda DM sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. (116-118) Hepatit C virüs enfeksiyonu, pankreas beta hücrelerine zarar veriyor olabileceği için hastalar diyabetes mellitus geliştiriyor olabilirler. Keza DM tanısı olan hepatit C hastaları, DM tanısı olmayan hepatit C hastalarına göre daha fazla insülin rezistansı ve diyabetin kötü etkilerine maruz kalmaktadırlar. (119)

Fare deneylerinde hepatit C'ye bağlı hapatik insülin rezistansının artmış TNF- α seviyesi ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. TNF- α ise insülin reseptör substratının tirozin fosforilasyonunu bozmaktadır. (120) Aynı çalışmaya göre diyabetes mellitus tanılı hepatit C hastalarının 5 yıllık izleminde HCC gelişme riski %11.4, diyabetes mellitusun eşlik etmediği hepatit C hastalarında ise %5 bulunmuştur. Diyabetes mellitus HCC gelişim riski açısından hepatit C hastalarında bağımsız bir risk faktörüdür. ABD'de yapılmış geniş bir çalışmada konkominant hepatit C olmayan hastalarda da DM'nin hepatit C riskini 3 kat artırdığı bulunmuştur (121). Ayrıca alkolik hepatosteatoz ya da NASH, hepatit C'ye bağlı kronik inflamasyonla superimpoze olduğunda karsinogenez riskini artırmaktadır.



2. AMAÇ

Bu araştırmanın amacı diyabetes mellitusu olan ve olmayan hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda siroz komplikasyonlarını araştırmak, diyabetes mellitusun hepatit C'ye baēlı sirozlu hastalarda mortaliteye etkilesini saptamak.



3.VARSAYIM

Hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda diyabetes mellitusun, siroz komplikasyonlarını artırdığı, prognozu kötüleştirdiğidir.



4. İSTATİSTİK

İstatistik analizler SPSS Statistics 17 programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Gruplar arası sağ kalım analizleri için Kaplan Meier Survey analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sıklık ve yüzdeleri verilerek, sürekli değişkenler için değişken normal dağılım gösteriyorsa ortalama \pm std. sapma değerleri, normal dağılım göstermiyor ise ortanca (minimum – maximum) değerleri verilerek gösterildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmaya, 2005-2014 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Dahiliye kliniklerinde ayaktan ya da yatarak en az 6 ay süre ile takip edilen hepatit C' ye bağlı karaciğer sirozu olan 146 hasta alınmıştır. Yaş ortalaması. 64,9+10,4 olup 53 hastanın DM tanısı mevcuttu. Hastalara karaciğer sirozu tanısı anamnez, klinik, görüntüleme ve laboratuvar değerleri ile konulmuştur.

Çalışma historikal kohort şeklinde tasarlanmıştır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan hastaların tamamı kayıt altına alınmıştır. Hastaların kayıtları hastane elektronik bilgi sisteminden alındı. Hastalar diyabetes mellitus olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Ayrıca diyabeti olanlardan diyabeti kontrol altında olanlar ve olmayanlara olmak üzere iki gruba ayrılarak da alt grubu analizi yapıldı. HbA1c \geq 7 olanlar kontrolsüz diyabet olarak kabul edildi. HbA1c hesaplamasından bakılan değerlerin ortalaması alındı.

40 hasta tedaviye tam yanıt verdiği ve HCV RNA(-) olduğu için, 5 hasta hepatit B virüs enfeksiyonu eşlik ettiği için, 20 hasta alkol kullanım öyküsü olduğu için, 10 hasta başvuru anında HCC tanısı aldığı için, 30 hasta ise 6 aydan az takipli ya da verileri yetersiz olduğu için bu çalışmadan çıkarılmıştır.

Karaciğer sirozu olarak kayıt altına alınan hastaların dosyalarındaki klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri ensefalopati ve asit varlığı, serum bilirubini, albumin ve PTZ değerlerine göre puanlanmış, 5-6 puan alanlar CHILD A, 7-9 puan alanlar CHILD B, 10-12 puan alanlar CHILD C olarak sınıflandırılmıştır. Diyabetes mellitus tanısı olanlar ile olmayanlar CHILD skoru, varis kanaması, HCC gelişimi ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır.

5. SONUÇLAR

Çalışmaya HCV'ye bağlı siroz tanısı olan 146 hasta alındı. Bu hastalardan 53 (%36,3)'ünün DM tanısı vardı. DM tanısı olan ve olmayan hastaların cinsiyet HCV tanı yaşı, siroz tanı yaşı ve log HCV-RNA arasındaki ilişki Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Cinsiyetler, ortalama HCV tanı yaşı, ortalama siroz tanı yaşı, log HCV-RNA ortalama değeri açısından karşılaştırma

	DM tanısı var	DM tanısı yok	p değeri
Hasta sayısı	53	93	
Cinsiyet (K/E)	25/28	43/50	0.760
HCV tanı yaşı	63.8±9.8	63.6±11.1	0.920
Siroz tanı yaşı	65.3±9.1	64.6±11	0.654
log HCV-RNA	6±0.7	5.6±0.8	0.053

DM tanısı olan ve DM tanısı olmayan hastaların prognostik açıdan önemli bazı laboratuvar değerlerinin ilk başvuru ve son başvurudaki değerleri benzer olarak saptanmıştır. Ayrıntılar Tablo 2 ve 3 de gösterilmektedir.

Tablo 2. DM tanısı olan ve olmayan hastaların ilk başvurularındaki serum değerleri

	DM tanısı var	DM tanısı yok	p değeri
T. Bilirubin	1.4±0.6	1.6±0.8	0.197
D. Bilirubin	0.6±0.4	1±2.3	0.447
Albumin	3.7±0.6	3.6±0.7	0.896
INR	1.1±0.1	1.2±0.2	0.440
Kreatinin	1.2±0.6	1.1±0.5	0.458
PLT sayısı	120 192±51 176	129 875±62 745	0.348
Assit	6	21	
H.Ensefalopati	2	4	

Tablo 3. DM tanısı olan ve olmayan hastaların son başvurularındaki serum değerleri

	DM tanısı var	DM tanısı yok	p değeri
T. Bilirubin	2.1±1.5	2.1±2.5	0.892
D. Bilirubin	1.1±0.9	11.±1.4	0.856
Albumin	3±0.7	3.3±0.6	0.061
INR	1.3±0.4	1.3±0.5	0.682
Kreatinin	1.2±0.9	1.1±1	0.894
PLT sayısı	117 775±76 989	126 869±70 069	0.506
Assit	32	42	0.329*
H.Ensefalopati	14	11	0.456*

*log rank testi

DM tanısı olan ve DM tanısı olmayan hastalar takip süresi CHILD evresi, CHILD ve MELD skoru, CHILD ve MELD skoru artış hızı, HCC gelişimi ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. DM tanısı olan hastaların takip süresi DM tanısı olmayan hastalardan daha uzundu (p=0,014). Hastalar arasında CHILD evresi, CHILD ve MELD skoru, yıllık CHILD ve MELD skor artışı, HCC gelişme yaşı ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar Tablo 4 de gösterilmektedir.

Tablo 4. DM tanısı olan ve olmayan hastaların siroz komplikasyonlarının gelişmesi ve hastalığın progresyonu ile ilgili veriler

	DM tanısı var	DM tanısı yok	P değeri
Takip süresi (ay)	42,6±28,3	30.1±25.5	0.014*
Ölüm yaşı (yıl)	69,8±8.6	67.7±10.7	0.220
HCC gelişme yaşı	69.2±7.5	67.4±8.6	0.260
ÖVK gelişme yaşı	62±10.7	63.1±11.8	0.800
Ensefalopati gelişme yaşı	70.3±10.2	62.3±9.2	0.054
CHILD evresi (başvuru) A/B/C	44/8/1	64/19/5	0.400
CHILD ilk	5.75±1.2	6.1±1.5	0.137
CHILD son	8.1±2.5	7.4±2.1	0.084
MELD ilk	9.8±3	10.6±4	0.298
MELD son	13.1±5.5	12.9±6.1	0.682
CHILD artış/yıl	0.5±0.9	0.3±0.7	0.280
MELD artış/yıl	1.1±1.9	1±2.1	0.896

*p<0.05

Çalışmaya alınan 146 hastanın izlemi süresince 38 hastada HCC geliştiği izlendi, HCC gelişimi olmayan 108 hastanın prognostik özellikleri ayrı olarak incelendi. HCC gelişimi olmayan hastaların 38'inde DM tanısı vardı, 70'inde yoktu. Bu hastalar CHILD ve MELD skoru, yıllık CHILD ve MELD skoru artış hızı açısından karşılaştırıldı. Son başvurudaki ortalama CHILD skoru(p=0.024), son ve ilk başvurudaki ortalama CHILD skoru arasındaki fark (p=0.011) ve yıllık CHILD skoru artış hızı (p=0.047) istatistiksel olarak anlamlı olarak DM tanısı olan hastalarda fazla idi. Sonuçlar Tablo 5'de gösterilmektedir.

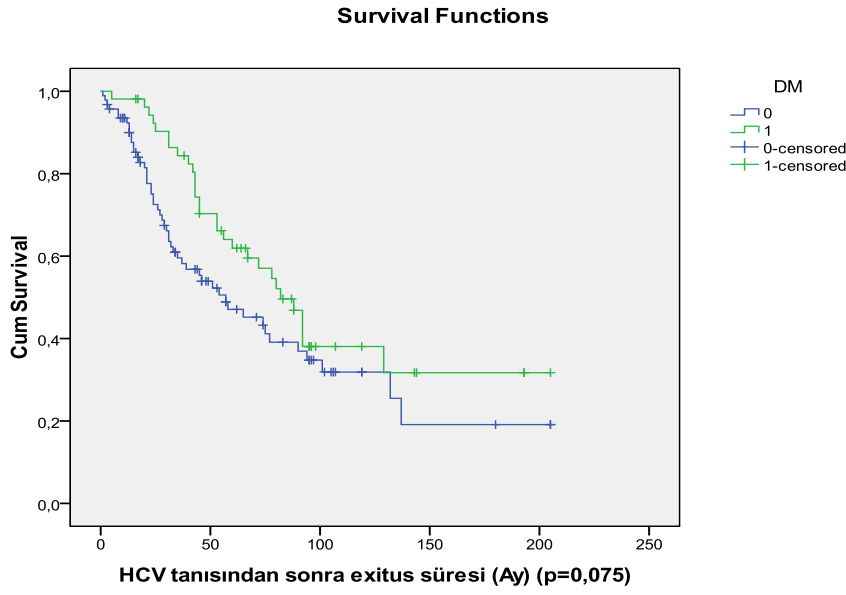
Tablo 5. HCC gelişimi olmayan hastalarda MELD ve CHILD skorundaki progresyon

	DM tanısı var	DM tanısı yok	p değeri
Hasta sayısı	38	70	
K/E	21/17	40/30	0.99
CHILD ilk	5.9±1.3	6.1±1.5	0.284
CHILD son	8.2±2.7	7.2±2.1	0.024*
MELD ilk	9.6±3.3	10.4±4.1	0.311
MELD son	12.9±6.3	12.5±6.6	0.376
CHILD son-ilk	2.4±2.2	1.4±1.7	0.011*
MELD son-ilk	3.3±4	2.2±3	0.083
CHILD/yıl	0.7±1	0.3±0.7	0.047*
MELD/yıl	0.9±1.8	0.9±2.8	0.486

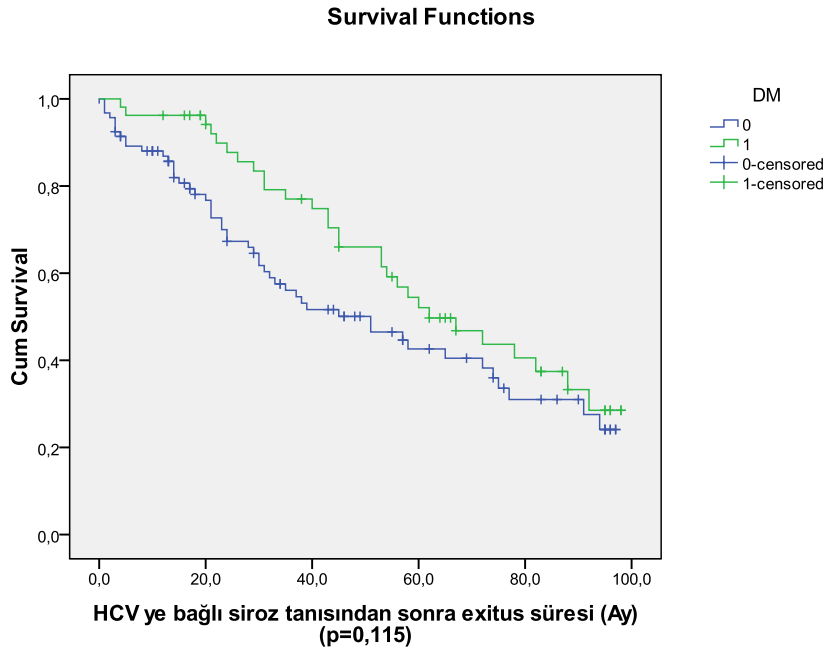
*p<0.05

Hastaların survey analizleri, HCC gelişme riskleri ve subgrup analizi olarak kontrolsüz DM ‘li (HbA1C>7) survey analizleri, HCC gelişme riskleri aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir (Şekil 1-14)

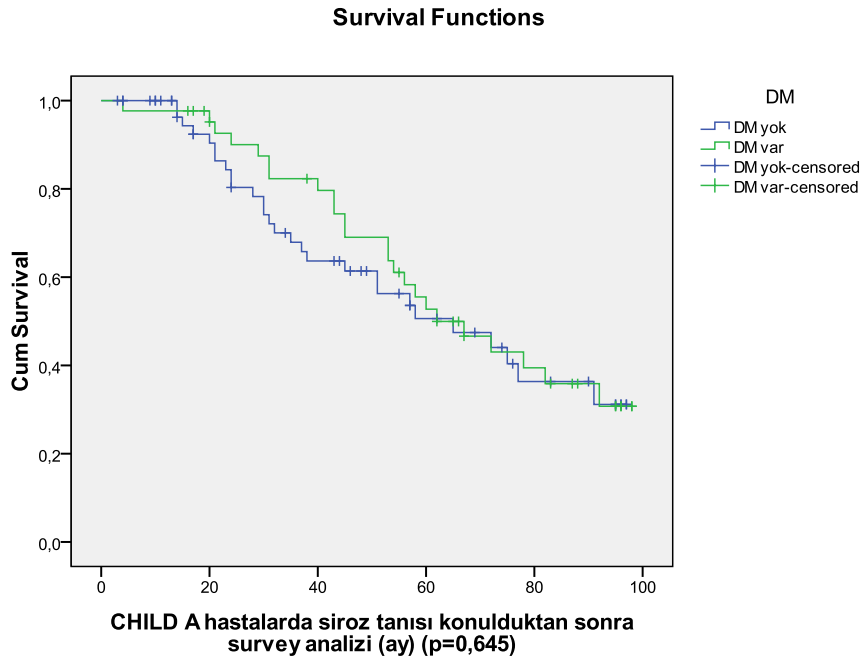
Şekil 1. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV tanısından sonra exitus süresi



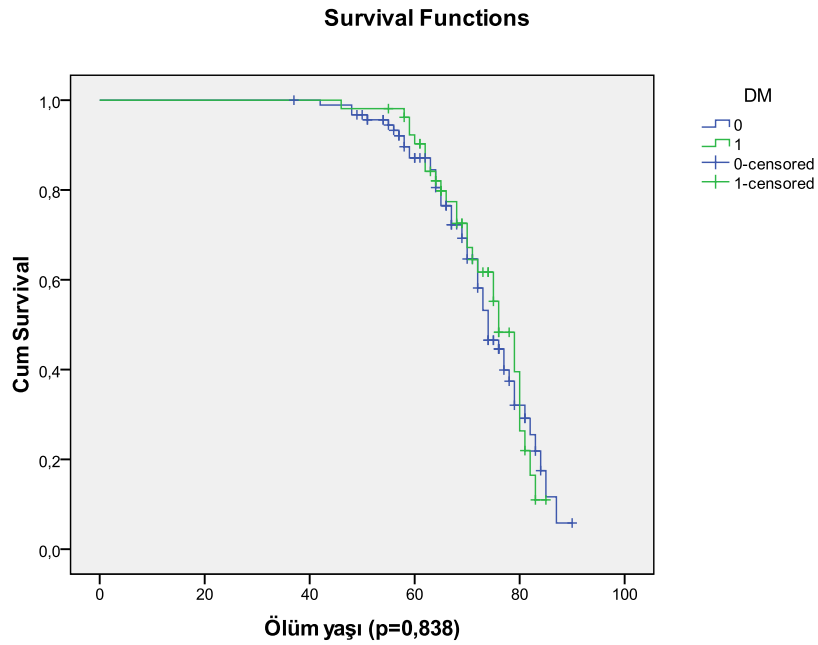
Şekil 2. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV'ye bağlı siroz tanısından sonra exitus süresi



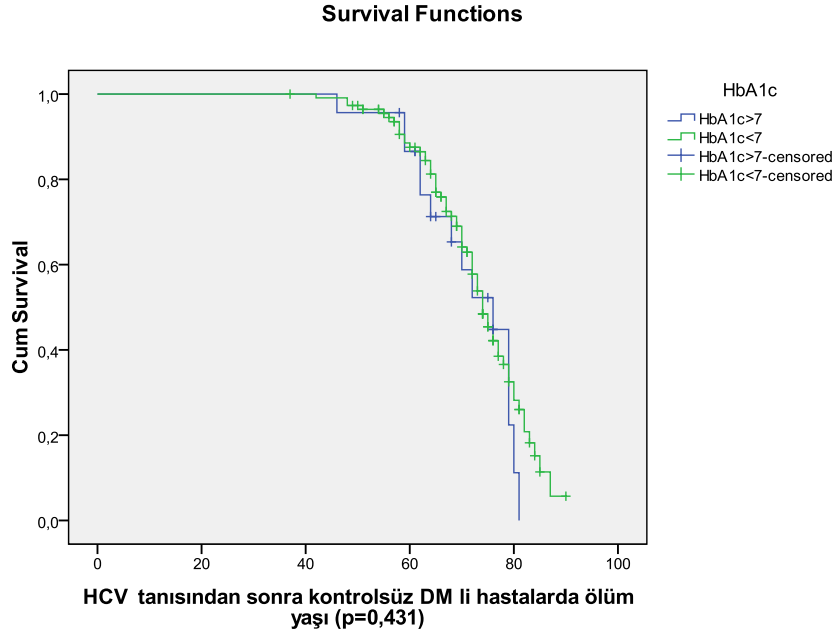
Şekil 3. DM tanısı olan ve olmayan CHILDA hastalarda survey analizi



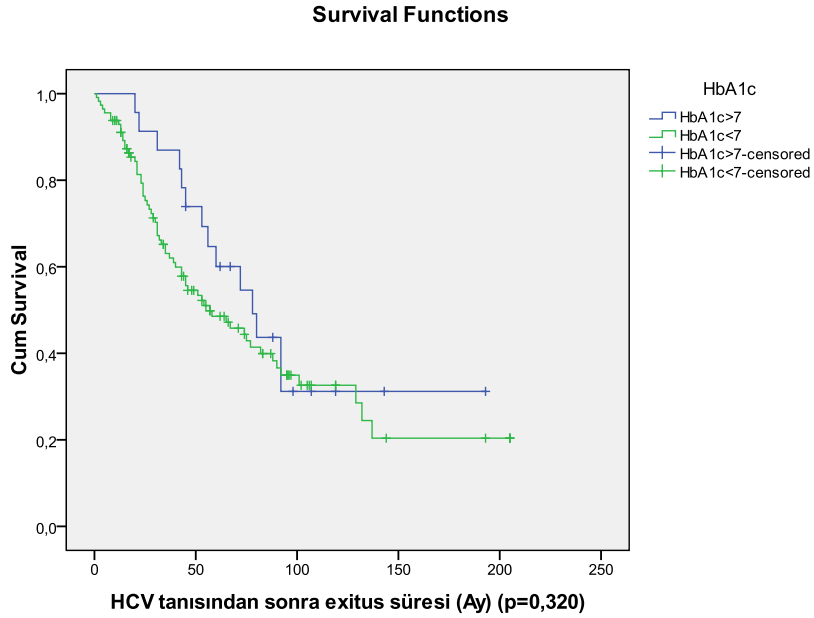
Şekil 4. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV tanısından sonra ölüm yaşı



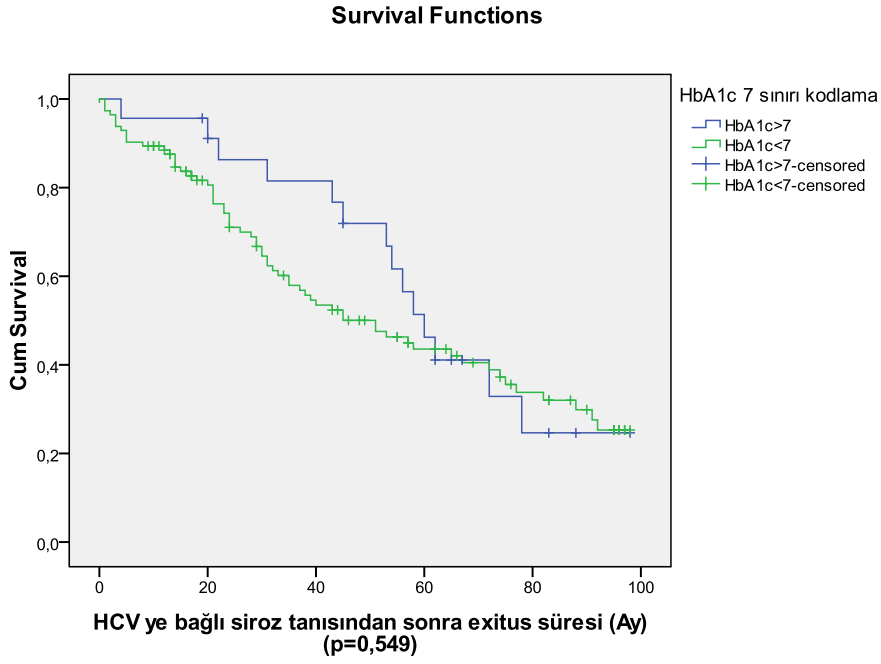
Şekil 5. Kontrollü DM (HbA1c<7) ve kontrolsüz DM (HbA1c>7)'i olan hastalarda HCV tanısından sonra ölüm yaşı



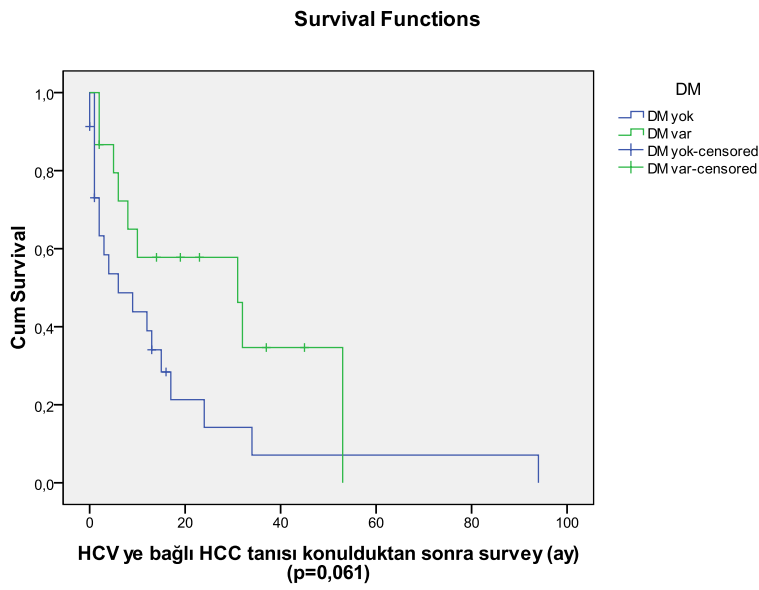
Şekil 6. Kontrollü DM (HbA1c<7) ve kontrolsüz DM(HbA1c>7)'i olan hastalarda HCV tanısından sonra exitus süresi (Ay)



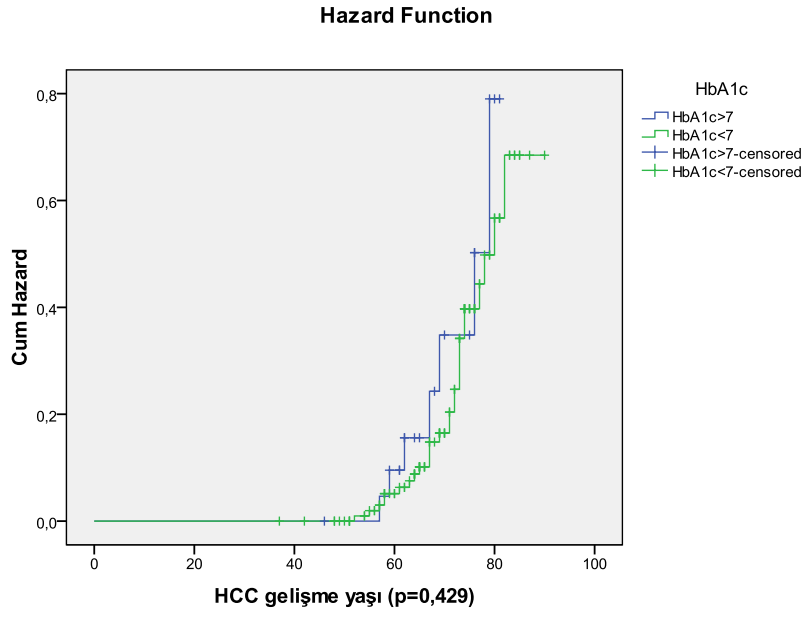
Şekil 7. Kontrollü DM (HbA1c<7) ve kontrolsüz DM(HbA1c>7)'i olan hastalarda HCV'ye bağlı siroz tanısından sonra exitus süresi



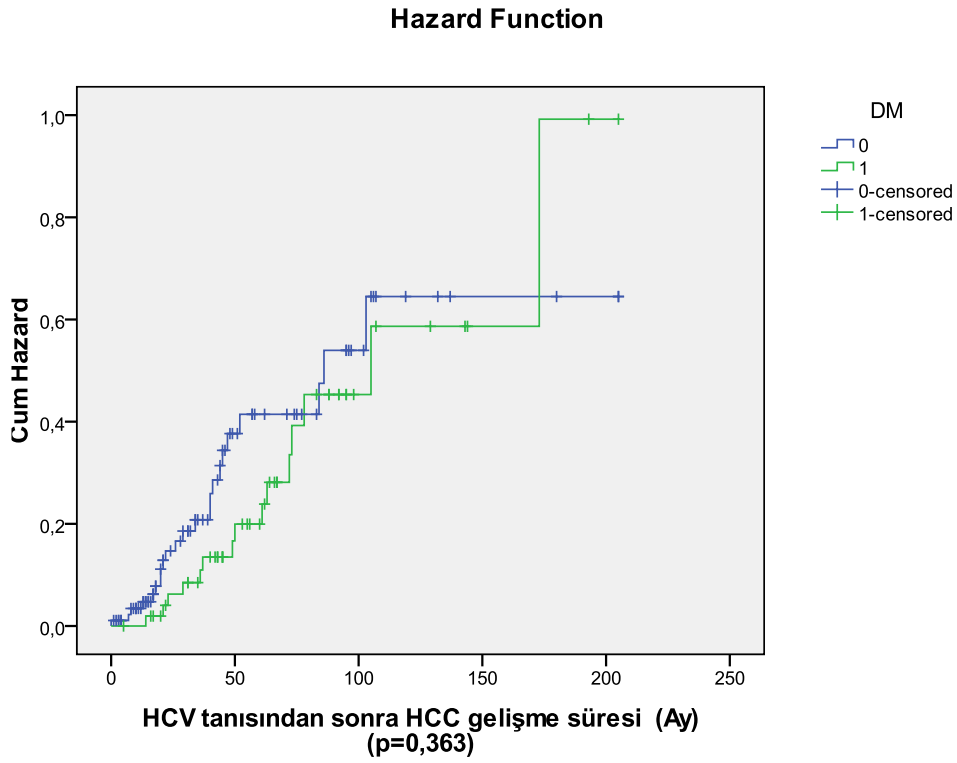
Şekil 8. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV'ye bağlı HCC tanısından sonra survey



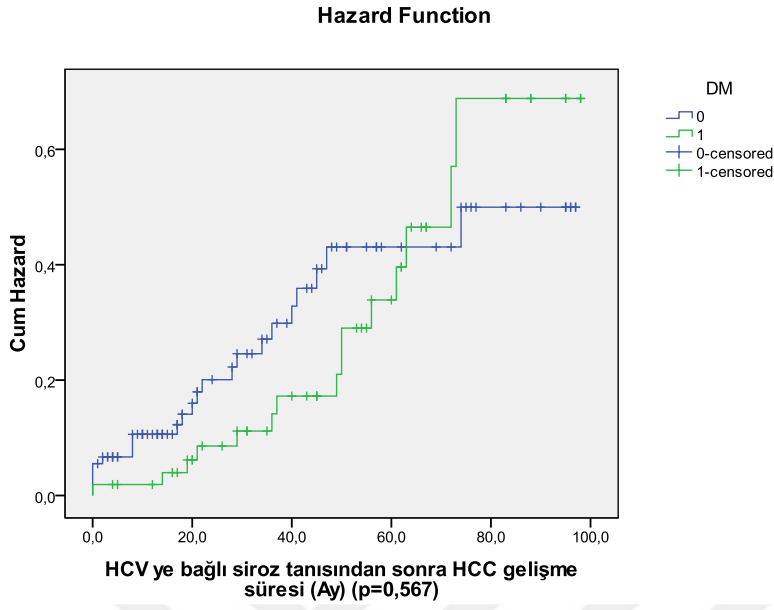
Şekil 9. Kontrollü DM (HbA1c<7) ve kontrolsüz DM (HbA1c>7)'i olan hastalarda HCC gelişme yaşı



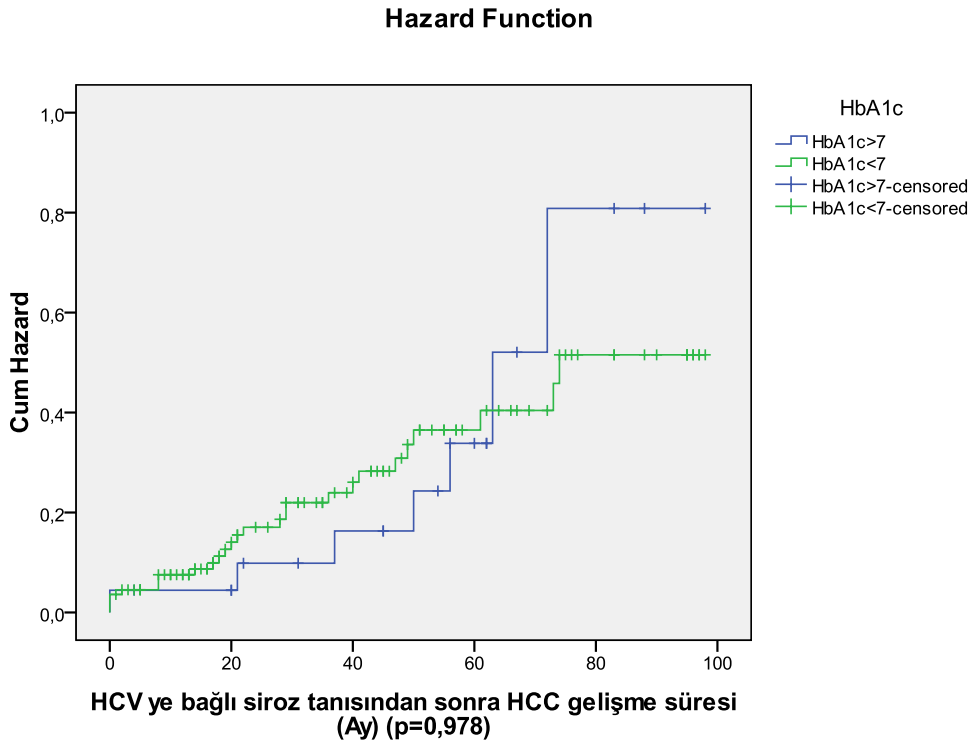
Şekil 10. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV tanısından sonra HCC gelişme süresi



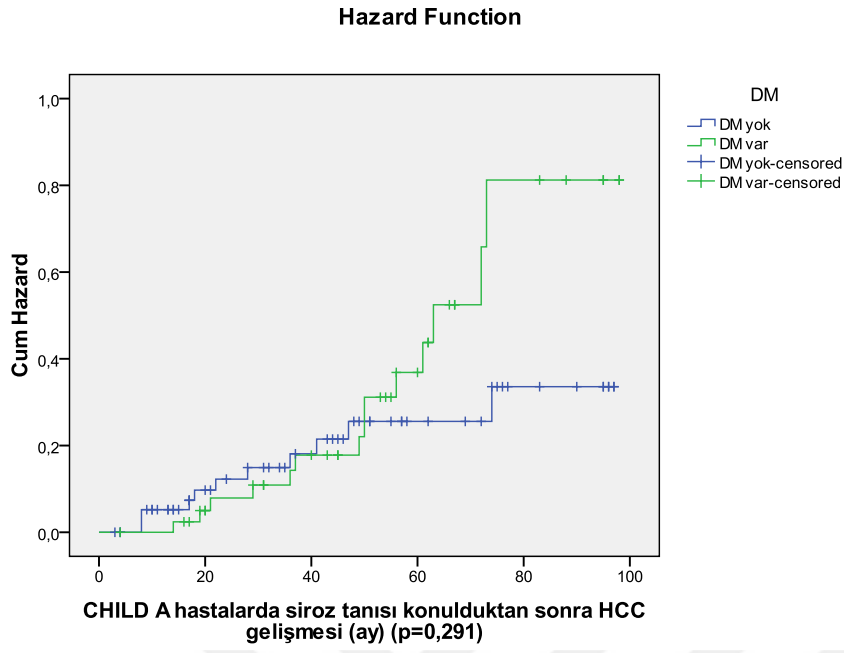
Şekil 11. DM tanısı olan ve olmayan hastaların HCV'ye bağlı siroz tanısından sonra HCC gelişme süresi (ay)



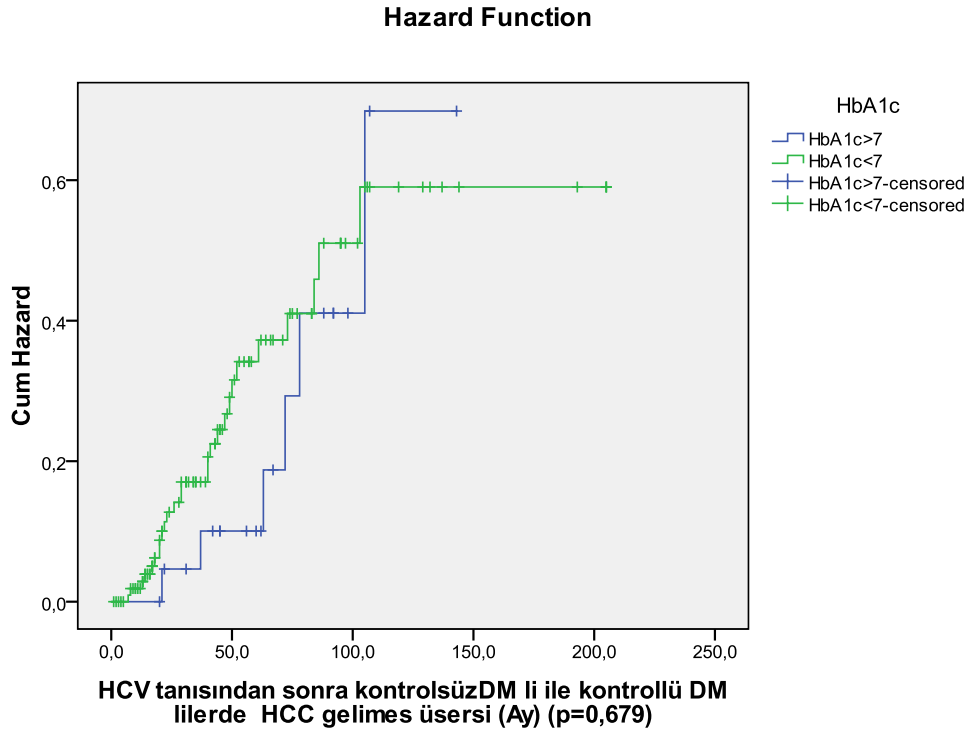
Şekil 12. Kontrollü DM ($HbA1c < 7$) ve kontrolsüz DM ($HbA1c > 7$)'i olan hastalarda HCV'ye bağlı siroz tanısından sonra HCC gelişme süresi



Şekil 13. DM tanısı olan ve olmayan CHILDA hastalarda HCC gelişme süresi (Ay)



Şekil 14. Kontrollü DM (HbA1c<7) ve kontrolsüz DM (HbA1c>7)'i olan hastalarda HCV tanısından sonra HCC gelişme süresi (Ay)



6. TARTIŞMA

Normal populusyonda DM, %13,7 sıklıkta görülürken (Türkiye’de yapılan TURDEP-2 çalışma verilerine göre) çalışmamıza aldığımız hastalarda DM % 36,6 gibi yüksek oranda görülmüştür (66). Diyabete yatkın hastalarda önceden bulunan HCV diyabetes mellitus riskini artırır, hatta non-diyabetik hastalar da insülin resistansı gösterir. TNF-alfa seviyesi artışı HCV’de kronik inflamasyona neden olurken insülin resistansı da yaratmaktadır. TNF-alfa, belki de HCV ve DM arasındaki bağlantıyı oluşturmaktadır (109).

DM aynı zamanda HCV’li hastalarda fibrozis arttırarak siroz gelişimini de hızlandırmaktadır (113). Diyabetik hepatit C hastalarının karaciğer biyopsilerinde nondiyabetik gruba göre daha yüksek enflamatuvar aktivite gözlenmiştir (114). Wlazlo ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada karaciğer sirozu tip 2 DM ile güçlü ve bağımsız bir ilişki göstermektedir (115). HCV enfeksiyonlu hastalar diğer karaciğer hastaları ile karşılaştırıldığında glukoz intoleransının daha fazla olduğu gözlenmiştir (116).

DM tanılı hastalarda HCV sıklığı çeşitli çalışmalarda (%6-12) arasında bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 300 tip II DM hastasında HCV taranmış %11’inde HCV(+) imiş (116). Hepatit C sıklığının %1-3 arası olduğu düşünülürse HCV ve DM arasında güçlü bir ilişki olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda HCV’ye bağlı sirotik hastalar alındı. Yapılan tetkiklerde DM tanısı olan ve olmayan gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmedi. Aynı zamanda analizler DM’si regüle olmayan gruplar arasında da yapıldı ancak mortalite açısından fark görülmedi. HCC tanısı olmayan DM’li grupta yıllık CHILD skorunda progresyon daha fazla saptandı (p=0,047). Benzer fark MELD skoru progresyonunda görülmedi (p=0,486). Bilindiği gibi MELD skorunda sadece biyokimyasal parametreler (bilirubin,INR,kreatinin) ile hesaplama yapılırken, CHILD skorunda assit ve ensefalopati gibi klinik parametreler de hasaplamada kullanılmaktadır. Bu bulgular DM ile biyokimyasal durumun bozulmasından ziyade klinik durum üzerine daha çok etki ettiği söylenebilir. DM ile ensefalopati ve assit gelişim riski artabilir.

Çalışmamızda bir diğer fark DM olan grupta son başvurudaki CHILD skorunda saptandı (p=0.024). Aynı zamanda DM tanısı olan grupta takip süresi anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.014). Ancak bu aradaki fark DM ‘li hastaların daha uzun süre takip edilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, DM varlığı HCC gelişimini arttırmaktadır (120). Kronik Hepatit C normal popülasyona göre diyabeti olan bireylerde daha sık görülmektedir. Hepatit C core geni içeren transgenik fare modeli çalışmalarında, TNF- α seviyesinin arttığı, bu artışın; insülin reseptör substratının tirozinin fosforilasyonunu bozduğu bunun da hepatik insülin rezistansına neden olduğunu düşündürmektedir. Hepatit C sirozlu hastalarda yıl başına HCC gelişme riski %0,54-2 arasındadır (120). 279 hastanın alındığı bir Japon çalışmada siroz gelişmemiş hepatit C hastalarının 5 yıllık izleminde HCC gelişme riski DM tanısı olanlarda %9,5, olmayanlarda %2 bulunmuş. Bu çalışmaya İSHAK fibrozis skoru 4,5 ve 6 olanlar alınmış (122). Bizim çalışmamızda DM tanısı olan hasta grubunda HCV tanısından sonra HCC gelişmesi, DM tanısı olmayan grup ile benzer bulundu ($p=0,363$). Bizim çalışmamızda bu şekilde bir fark görülememesi diğer çalışmalardan farklı olarak bizim hasta popülasyonunun tamamının kompanse veya dekompanse sirotik hastalardan oluşmuş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İleri evre hastalık olması surveyi kısalttığından, HCC gelişmesi görülmemiş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, takip sırasında siroz tanısının klinik bulgular ile konulabilmiş olmasıdır. Non-sirotik hastanın sirotik hale gelmesinde net sınır bir değer olmamaktadır.

Hepatit C virus enfeksiyonu alındıktan sonra olguların %5-20'sinde, 10-20 yıl sonra siroz gelişir (33, 54). Kompense siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite yılda %2-6 oranındadır. Bu olguların yılda % 4-5'inde dekompensasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (44). Hastalığın progresyonu denekler arasında farklılık gösterebilir; bu, konağın yapısına bağlı olabildiği gibi hastalık seyrinin geniş bir süre aralığında olmasından olabilir. Daha uzun süre hastaların takip edilmesi, prognostik farkın belirginleşmesine neden olabilir.

Çalışmamızda DM tanılı hastalarda, NASH gelişiminin ve buna bağlı portal HT'a ait komplikasyonların görülme riskinin daha fazla olacağı öngörülmüş olsa da sonuçta DM tanılı ve tanısız gruplar arasında portal HT'a ait komplikasyonların (assit) görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p=0.329$).

Çalışmamızda ayrıca hastalık evresi olarak daha homojen bir grup olan CHILD A olan hastalarda, siroz tanısı konulduktan sonra HCC gelişme süresi açısından fark olmamakla beraber ($p=0.291$) 60. aydan sonra grafikler arasında fark oluşmaya başladığı görülmektedir. Daha uzun süreli takipte anlamlı fark ortaya çıkabilir.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı, hasta grubunun nüks nedeniyle veya sirotik olduğundan tedavi alamamış hastalardan oluşmasıdır. Bu nedenle de hastaların tamamının HCV-RNA'sı pozitif hastalardan oluşmaktadır. DM gibi multisistemik etkileri olan ve immün supresyon yapan bir hastalığın HCV enfekte bireylerdeki etkisi incelenebilmiştir. Ancak gruplar arasında fark görülmedi. Bunun nedeni retrospektif bir çalışma olmasından hayatta kalmış ve belli bir yaşa ulaşmış hastaların seçilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların takip süresi farklı olup, DM tanısı olan hastalar ortalama 42.6 ± 28.3 ay, DM tanısı olmayan hastalar 30.1 ± 25.5 ay takip edildi. Siroz, siroza bağlı komplikasyon ve HCC gelişiminin uzun bir süreç olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda DM'nin HCV li sirozlularda mortalite ve komplikasyonlarına belirgin bir etkisi görülmemiştir. Prospektif olarak daha uzun bir takip ile DM'nin, HCC ve mortaliteye etkisi görülebilir.

ÖZET

HCV infeksiyonu ve DM ilişkisine bakıldığında, DM varlığının, virus eradikasyonuna olumsuz etkisi olduğu görülmektedir. Yalnız HCV infeksiyonu olan hastalara göre DM tanılı HCV hastalarında komplikasyonlar daha fazladır. Biz bu çalışmada, DM'nin HCV RNA (+) siroz hastalarında komplikasyon oranı ve mortalite üzerine olan etkisini göstermeyi hedefledik.

Çalışmamıza retrospektif olarak Gastroenteroloji Kliniğimizde 2000-2014 yılları arasında izlenmiş HCV'e bağlı kompanse ve dekompanse sirozu olan hastaları dahil ettik.

146 hastayı analiz ettik. Bu hastaların 53'ünde DM tanısı vardı 93 hastanın DM tanısı yoktu. Ortalama siroz tanı yaşı DM'si olan hastalarda 65.3 ± 9.1 yıl, DM'si olmayan hastalarda 64.6 ± 11 yıl idi. Siroz tanısı klinik olarak (USG ve biyokimyasal testler) ve/veya karaciğer biopsisi ile konuldu. Tüm hastalar HCV RNA (+) idi. Alkol kullanımı olan, HBV infeksiyonu olan ve tanı anında HCC olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İzlem boyunca DM tanısı olan ve olmayan hastalarda ensefalopati ($p=0,456$) asit ($p=0,329$) CHILD($p=0,084$) ve MELD($p=0.682$) skoru, HCC gelişme yaşı($p=0.260$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HCC tanısı olmayan hastalarda son başvurudaki ortalama CHILD($p=0,024$) skoru ve yıllık CHILD skor artış hızı($p=0,047$) DM tanılı olanlarda, olmayanlara göre daha fazlaydı. Ortalama MELD skoru($p=0.083$) ve yıllık MELD skor artış hızı($p=0,486$) benzerdi.

DM tanısı olan ve olmayan HCV'ye bağlı siroz tanılı hastalarda sağkalım açısından anlamlı fark gösteremedik. Bu durum kısa izlem süresine bağlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, HCV siroz, sağkalım

SUMMARY

Association of chronic hepatitis C (HCV) infection and diabetes mellitus (DM) is common. Presence of DM negatively affects the eradication rate of the virus. Complication rates may increase with the association of HCV and DM compared with the HCV infection alone. In this study, we aimed to show the affect of DM on complication rates and mortality in HCV-RNA positive cirrhosis patients.

We retrospectively included patients with HCV-related compensated and decompensated cirrhosis which were followed-up in our Hepatology Clinic between 2000 and 2014.

We analysed 146 patients, there were 53 DM patients and 93 patient was not DM diagnosed. Mean age at diagnosis of cirrhosis in patients with DM was 65.3 ± 9.1 years, patients without DM was 64.6 ± 11 years. Cirrhosis was diagnosed clinically (ultrasound and biochemical tests) and/or with liver biopsy. All of the patients were HCV RNA positive. We excluded patients with alcohol abuse, hepatitis B infection and HCC at the time of diagnosis.

Occurrence of encephalopathy ($p=0,456$), ascites ($p=0,329$), age of HCC occurrence ($p=0.260$), CHILD ($p=0,084$) and MELD ($p=0.682$) scores are similar in patients with DM and without DM. In patients without hepatocellular cancer (HCC) mean CHILD scores at last visit ($p=0,024$) and progression of CHILD ($p=0,047$) scores were faster in patients with DM than without DM. Mean MELD scores ($p=0.083$) and progression of MELD ($p=0,486$) scores were similar.

We could not demonstrate significant survival difference in HCV related cirrhosis patients between the ones with DM and without DM which can be due to the short follow-up period.

Key words: diabetes mellitus, HCV cirrhosis, survival

KAYNAKLAR

1. Davenport, A. Clinical investigation of renal disease. "Oxford Textbook of Medicine" Vol. 3 (Ed. WA David, M.C. Timothy, D.F. John ve B.J. Edward)' de, 4 th Edition, Oxford University Press, New York-Oxford, 2003: 238-9.
2. Caregaro, L., Menon, F., Angeli, P. Limitation of Serum Creatinine Level and Creatinine Clearance as Filtration Markers in Cirrhosis. Arch Intern Med 1994;154:201-5.
3. Tankurt E. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları. Temel İç Hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S ve Süleymanlar G (editörler). Güneş Kitabevi, Ankara. 1996: 1144-1153.
4. Caldwell SH, Oelsner DH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29(3): 664-9.
5. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S, et al. Kronik Hepatitlerin etyolojik dağılımı . Tr J Gastroenteroloji 1997: 8 (suppl): 9.
6. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004; 19: 369-371.
7. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(16):6-18.
8. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365-380.
9. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatology 1997;27(6):1120-32.
10. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995; 345(8945):293-5.
11. F. Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49:626-653.
12. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-361.

13. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23(2):264-73.
14. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2(4):345-9.
15. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. *Friedman Gastroenterology* 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003:639-63.
16. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46(1): 1- 4.
17. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986,8(4):318-31.
18. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995;22(6):633-41.
19. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrology* 2000;20(3):286-92.
20. Uygun A, Sirozun laboratuvar tanısı, *Türkiye Klinikleri J Int. Med Sci* 2007, 3(16):28-33.
21. Karaciğer nakli yapılanlar yardımlaşma ve dayanışma derneği Almanya E.V MELD skoru: kim gelecek organı alır? (Bilgilendirme broşürü)
22. Akdoğan M, Özçay N, Doğrucan N ve ark. 2008 Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 7 (2): 73-76
23. Çolakoğlu S Ö, Siroz komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Int. Med Sci* 2007,38(16): 40-1.
24. Marcellin P. Management of Patients with Viral Hepatitis, 2007 APHC, Paris France.
25. Akhan S. Hepatit C virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1911-29.

26. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection. A review of the evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 465-79.
27. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. Guidelines. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26:B312-B320.
28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
29. Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H., Hepatitis C, standard of care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds). *Hepatology, A Clinical Textbook*. Germany: Flying Publisher, 2009:183-98
30. Grace MJ, Bordens RW, Cutler DL. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology Rev* 2005; 2: 3-9.
31. Aspinall RJ, Pockros PJ. Review article: The management of side effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 917-29.
32. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36 (5 Suppl 1): 237-44.
33. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1950-1981.
34. Mistik R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editorler). *Viral Hepatit 2003*. Ankara, 2002:9-55.
35. Anonishyn NA, Ast VM, McDonald RR, Chaundhary RK, Lin L, Andonov AP, Horsman GB. Rapid Genotyping of Hepatitis C Virus by Primer-Specific Extension Analysis *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5158-63.
36. Afhdal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 2):3-8.

37. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyonu. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2005. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005: 140-5.
38. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. AASLD 2004 guideline.
39. Căruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15: 249-56.
40. 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.
41. Hepatit C virusu. Yenen OŞ, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1377-400.
42. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, Hepatitis Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: An analysis of the literature. J Viral Hepat 2001; 8: 87-95.
43. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 35-46.
44. 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: 1844-55.
45. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002; 122:1554-68.
46. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyonu. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). 1. Baskı. Viral Hepatit. İstanbul Okan Matbaası, 2005; 127-50.
47. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. World J Gastroenterol 2007; 13: 2461-6.

48. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
49. Mıstık R. Türkiye’ de viral hepatit epidemiyolojisi-yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Oban Matbaası, 2007:9-50.
50. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8.
51. Busch MP, Kimberly A, Page S. Acute-phase hepatitis C virus infection: Implications for research, diagnosis, and treatment. *CID* 2005; 40: 959-61.
52. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 820-35.
53. Ozaras R, Tahan V. Acute hepatitis C: Prevention and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2009;7: 351-61.
54. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;4: 1606-1612.
55. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S35-46.
56. Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri Nobel Tıp Kitabevleri 15.Baskı 2004: 1382- 1386, 2109-2143.
57. İliçin G., Biberoglu K, Süleymanlar G., Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2.Baskı 2003: 2279-2332.
58. Başkal N. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Edit: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel 2.baskı 2005: 342-349.
59. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Lifetime risk for DM in the United States. *JAMA* 2003;1884-1890

60. Zimmet P. Challenges in Diabetes epidemiology –from west to the Rest. *Diabetes Care* 1992; 15:232-5213.
61. Zimmet P, Dowse G, Finch C, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM – lessons from South Pasific. *Diabetes Metabo Rev* 1990; 6:91 124.
62. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
63. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ Merit Publishing International; 2003: 17-35
64. Yenigün M. Diabetes Mellitus' un Fizyopatolojisi. in: Yenigün M, Altuntaş Y (eds): Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001; (1):85- 129.
65. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999; 84:3J-10J.
66. Satman İ, TURDEP Group: *D Care* 2002;25:1551-6
67. American Diyabetes Assocation: American Diyabetes Assocation Complete Guide to Diyabetes. 2nd edition. ADA,Alexandria,1999
68. Shaw JE, ZimmetPZ, McCarthy D, de Couten m. Type 2 Diyabetes worldwide accordnsng to th new classification and criteria. *Diyabetes Care* 2000;23(Suppl.2)B5-B10
69. International Diyabetes Federation; *Diyabetes Atlas 3rd Edition*;Brussels,IDF Publ, 2006
70. Clinical Practice Recommendations. Diagnosisi and classification of Diabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2007;30(Suppl.1):S4-47
71. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J, Global and societal implications of the Diyabetes epidemic 2001;414:782-91

72. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL et al. Birth weight and noninsulindependent diabetes; thrifty genotype; thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? Br Med J 1994;308:942-5

73. Boyko EJ. Proportion of type 2 Diabetes cases resulting from impaired fetal growth. Diabetes Care 2000;23:1260-4

74. Robins Temel Patoloji Türkçe çevirisi, Çevikbaş U, 2003 :642-65432)

75. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA: Diabetes in identical twins. Diabetologia 20:87-93,1981

76. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35

77. De Fozzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997; 5(3): 177-269

78. Aslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2295

79. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379

80. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004

81. Pahor M, Psaty PM, Furberg CD. (1998) New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patient with Type 2 diabetes . N Engl J Med 348: 883 893

82. Jameson J.L (2013) Harrison Endokrinoloji (Çev. Akçay T). Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul

83. Standarts of Medical Care in Diabetes 2014 American Diabetes Association

84. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ag, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Arastırma Grubu 2001, 2. baskı.
85. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004
86. Yenigün M, Altuntas Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2001; 311-314
87. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27
88. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719
89. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Çev. ed: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138
90. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004
91. Sandıkçı S. Diabetin kronik komplikasyonları. Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi 2004; 4(1): 5-12
92. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, Hadden D, Turner CR, Rholman R on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35). BMJ 2000; 321: 405-412
93. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sormaz Y. Koroner ateroskleroz ve diyabet. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 2004; 17: 55-61
94. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. Annals of Internal Medicine 2003; 139: 824

95. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
96. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanler G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş kitapevi, 2003, S:2311-2331
97. Rutter MK, Mc Comb JM, Brady S, Marshall SM; Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus: Am J Cardiol 83(1): 27-31; 1999
98. Gaade P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
99. Klin R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-268
100. Vegt F, Decker JM, Ruhe HG, Sehovver CDA, Jijpels G, Bouter LB, Heine JR,. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926-931
101. Haffner JS, Cossels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. The American Journal of Medicine 2003; 115: 56
102. Garber JA. Attenuating cardiovascular risk factors in patient with type 2 diabetes. Kansas City 2000; 62: 263
103. Maheux P. Diabetik Hastalarda Glisemi, Kan Basıncı ve Lipidlerin Kontrolü İçin Hedeflere Ulaşmadaki Gerçekler. Diabetographia Tıp Dergisi 2002; 2: 5-7.
104. Yenigün (ed): Her yönüyle Diabetes Mellitus. 1995.
105. Tüzün M: Diabetik ayak ve tedavisi. Asya Tıp yayınevi. İzmir. 2-6, 12-24 1998.

106. Çakır N, DM ve ateroskleroz ilişkisi, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3): 61-67
107. Fuller JH, Shipley MJ ve ark. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. Lancet 1980;11: 1373-1376.
108. Noto H, Raskin P Hepatitis C infection and diabetes, Division of Endokrinology and Metabolism 2006, 20(2): 113-120
109. Knobler H, Schattner A, Tnf- α , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad Q J Med 2005; 98: 1-6
110. Elhawary EI, Mahmoud GF, El-Daly MA ve ark. Association of HCV with diabetes mellitus:an Egyptian case-control study. Viroloji Journal 2011,8:367
111. İltter T. 2011, Klinik Gastroenteroloji ve Atlas 1. Cilt, İzmir, Güven Kitabevi, s.1018
112. Goldman, Ausielo, 2011 Cecil Medicine 2. Cilt, 23. Basım, Ankara, Güneş Kitabevi, s.1140
113. Joel OJQ, Diego GC, Jose AGG ve ark. (2011) The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis-A prospective study. Annals of Hepatology Jan-Mar Vol 10 1:56-62
114. Kuriyama S, Miwa Y, Nagaki M ve ark. (2007) Prevalance of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral disease. J Clin Biochem Nutr 40:116-22
115. Wlazlo N, Beijers JBH, Schoon EJ ve ark. (2010) High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. Diabet Med 27, 1308-1311
116. James AN, Georgebest OE, Nathaniel NS ve ark. (2009) Occurance of Hepatitis C virus infection in type 2 diabetic patients attending Plateau state specialist hospital Jos Nigeria. Virology Journal 6:98
117. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. (2007) NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. Curr Diab Rep. Jun;7(3):175-80.
118. Amarpurkar D, Das HS. (2002) Chronic liver disease in diabetes mellitus. Trop Gastroenterol. Jan-Mar;23(1):3-5.

119. Simo R, Hernandez C, Geneca J ve ark. (1996) High Prevalence of Hepatitis C virus in Diabetic Patients. Diabetes Care 19 (9): 998-1000

120. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ ve ark. (2008) Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Hepatitis C Cirrhosis and Diabetes Mellitus Hepatology, 47:6

121. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y ve ark. (2005) Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 54: 533-539

122. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, Ohbayashi H, Kusano F, Yamane M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2002;47:710-715.

