

**T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK KARACİŐER HASTALIĞINDA
İNSÜLİN DİRENCİ**

Dr. Serdar EFE

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2009**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA
İNSÜLİN DİRENCİ**

Dr. Serdar EFE

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ayőegöl HARMANCI ÖZAKYOL**

**ESKİŞEHİR
2009**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Serdar EFE'ye ait "Kronik Karaciğer Hastalığında İnsülin Direnci" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2009

Jüri Başkanı	Prof. Dr.Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Prof. Dr.Ahmet Uğur YALÇIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Jüri Üyesi	Prof. Dr.Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun/...../2009 tarih ve/.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim sırasında bilimsel desteği ve tezimin hazırlanmasındaki katkıları için Prof. Dr. Ayşegül HARMACI ÖZAKYOL'a, çalışmamın her aşamasında destek olan Uzm. Dr. Tuncer TEMEL'e rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan iç hastalıkları kliniğinin diğer değerli tüm hocalarına kliniğimizde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hematoloji laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Bioistatistik Bilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Ahmet MUSMUL'a yardımları için teşekkür ederim.

ÖZET

Efe, S. Kronik Karaciğer Hastalığında İnsülin Direnci. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2009. Resistin yağ dokudan salınan bir adipositokin olup insülin direnci ve obesiteyle ilişkilendirilmektedir. Bizim amacımız siroz hasta grubunda sık gözlenen insülin direnci ve DM gelişimi üzerine resistinin olası etkisini saptamaktır. Endokrin hastalık öyküsü olan, hepatosellüler karsinom tanılı, açlık kan glukozu 126 mg/dl' nin üzerinde, glukoz metabolizması üzerine etki edebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılarak, 46 siroz hastası ve 19 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunun resistin düzeyleri ve insülin direnci göstergeleri (HOMA, QUICKI, açlık insülin ve glukoz/insülin oranları) ölçüldü. Deri kıvrım kalınlığı yöntemiyle vücudun dört kadranından alınan ölçümler Durnin ve Womersley'in tablolarına yerleştirilerek vücut yoğunluğu ve vücut yağ yüzdeleri hesaplanarak obes hastalar belirlendi. Hasta ve kontrol grubundan obesitenin insülin direnci üzerindeki etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla obesitesi olan hastalar çıkarılarak tüm istatistiksel çalışmalar yeniden yapıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan tüm parametreler ayrıca Child Pugh evresine göre 3 gruba ayrılarak subgruplar arası farklılıklar incelendi. Sirotik grupta insülin direnci belirteçleri ve resistin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Aynı zamanda hastalık evresi arttıkça resistin seviyesinin de artış göstermesi, KC sentez fonksiyonunun göstergesi olan albumin değeriyle negatif, PT değeriyle pozitif korelasyon göstermesi siroz hastalığında resistinin prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Siroz hastalığı olanlarda yaş, cinsiyet ve etyolojik subgruplar arasında resistin açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte hasta grubunda HOMA indeksine göre insülin direnci olanlarda resistin artışı izlenmedi. Sirozlu hastalarda resistin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak resistinin siroz hasta grubunda insülin direncine katkısının olmadığı ancak inflamasyon ile bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Sirozlu hastalarda resistinin olası metabolik rolünün saptanması için iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnsülin direnci, siroz, resistin

ABSTRACT

Efe, S. Insulin Resistance in Chronic Liver Disease. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Gastroenterology. Eskişehir, 2009. Resistin is adipocytokine released from fat tissue and related with insulin resistance and obesity. Our aim was to find out the probable effect of resistin to development of insulin resistance and DM in patients with cirrhosis. Patients with endocrinologic disease, hepatocellular carcinoma, fasting blood glucose levels over 126 mg/dl, having drugs affecting glucose metabolism were excluded, and 46 patients with cirrhosis and 19 healthy people were included. Resistin levels and signs of insulin resistance (HOMA, QUICKI, fasting insulin and glucose/insulin ratio) were measured. A four quadrant body scan was done by skinfold technique and the results were placed to Durnin and Womersley's table; body density and body fat percentage were calculated and obese patients were determined. To exclude the effect of obesity on insulin resistance, a control group and all statistical analyses were done again. Parameters which showed statistically significant difference were also separated according to Child Pugh Stage and differences of subgroups were analysed. Insulin resistance signs were higher in cirrhotic patient group and the difference was statistically significant. Resistin level was higher in late stages of disease. There was a negative correlation with albumin levels and positive correlation with PT as the indicator of liver synthase function. And this correlation shows that resistin can be used as a prognostic tool in cirrhosis. In cirrhotic group there wasn't a statistically significant difference in age, gender and etiology between subgroups. Also resistin levels didn't raise according to HOMA index in patient group. There was a positive correlation between resistin and CRP in patients with cirrhosis. As a result; resistin didn't affect insulin resistance in patient group but there was a relation with inflammation. There is a need for studies about the probable effect of resistin in cirrhotic patients.

Key Words: insulin resistance, cirrhosis, resistin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kr.KC Hastalığı Tanımı ve Etyolojisi	5
2.2. Kr.KC Hastalığı Sınıflandırılması	7
2.3.Kr. KC Hastalığında Nekroinflamatuvar Skorlama	9
2.4. Kr.KC Hastalığı Tanısı	12
2.5. Kr.KC Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Hastalıklar	15
2.6. Kr.KC Hastalığı Komplikasyonları	15
2.7. Kr.KC Hastalığında Glukoz Metabolizması, İnsülin Direnci ve Resistin	15
2.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	21
2.9. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü ile Vücut Yoğunluğu ve Yağ Yüzdesinin Hesaplanması	24
2.10. İnflamasyonun İnsülin Direnci, Resistin ve HsCRP ile İlişkisi	28
3. BİREYLER VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfa-Fetoprotein
AKG	Açlık Kan Glukozu
AMA	Anti Mitakondrial Antikor
ANA	Anti Nükleer Antikor
ASMA	Anti Smooth Muscule Antikor
BİA	Biyoiimpedans analiz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CIGMA	Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli
CETP	Kollesterol Ester Transfer Proteini
CRP	C Reaktif Protein
DİC	Dissemine İntravasküler Koagulopati
DM	Diabetes Mellitus
DKK	Deri kıvrım kalınlığı
FFA	Serbest yağ asitleri
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HECT	Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HEP	Hepatik Ensefalopati
HRS	Hepatorenal Senrom
HsCRP	Yüksek Duyarlılıklı CRP
HCC	Hepatosellüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüs
HAi	Histolojik Aktivite İndeksi
HOMA-IR	İnsülin Rezistans İndeksi
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IRS-1	İnsülin Reseptörü Substrat-1
İD	İnsülin Direnci
iVGT	İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
Kr.KC	Kronik Karaciğer
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LKM-1	Liver Kidney Microsomal Antikor -1

MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
NVK	Nonvarisiel Kanama
NO	Nitrik Oksit
QUICKI	Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
ÖVK	Özafagus Varis Kanaması
PEM	Protein Enerji Malnütrisyonu
SAE	Spontan Asit Enfeksiyonu
SLA	Solubl Liver Antijen
TZD	Tiazolidindionlar
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- Alfa
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
vWF	Von Willebrant Faktör

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salgılanan maddeler	3
2.2. HCV enfekte kişilerde insülin direnci gelişim mekanizmalarının gösterimi.	18
2.3. HCV enfeksiyonu ve insülin rezistansı	19
2.4. Pergel kullanılarak deri kıvrım kalınlığının ölçülmesi	24
2.5. Deri kıvrım kalınlığı ölçüm bölgeleri	25
5.1. Hasta ve kontrol grubunda HOMA indeksine göre İD mevcut hastaların sayısal olarak gösterilmesi	40
5.2. Hastalık evrelerine göre resistin, yağ % ve HOMA indeks değerlerindeki değişimlerin gösterimi	40

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi.	11
2.2. Vücut yoğunluğunun hesaplanmasında kullanılan Durnin ve Womersley'in geliştirdiği yaş ve cinsiyet bağımlı tablo.	27
3.1. Deri kıvrım kalınlığına göre hesaplanan total vücut yağ yüzdelere göre vücut kompozisyonunun belirlenmesi.	31
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	34
4.2. Obesler dışlandığında hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	35
4.3. Hasta ve kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılması.	36
4.4. Hasta ve kontrol grubundan vücut yağ yüzdesine göre obesitesi olan hastalar dışlandığında değişkenlerin karşılaştırılması.	38
4.5. Hasta grubunda hastalık evresine göre değişkenlerin karşılaştırılması.	39
4.6. Hasta grubundan vücut yağ yüzdesine göre obesitesi olan hastalar dışlandığında evrelere göre parametrelerin değerlendirilmesi.	41
4.7. Hasta grubunda resistin ve HOMA'nın diğer parametrelerle korelasyonu.	43
4.8. Hasta grubundan obesitesi olanlar dışlandığında resistin ve HOMA'nın diğer parametrelerle korelasyonu.	44
4.9. HOMA ve glukoz/insülin oranlarına göre İD olduğu kabul edilen hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi.	45
4.10. Hasta ve kontrol grubundan obezitesi olan hastalar dışlandığında İD olduğu kabul edilen hastaların değerlendirilmesi.	45
4.11. Vücut kompozisyonuna göre parametrelerin değerlendirilmesi.	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerin birçok metabolik işlevi hormonlarla kontrol edildiği gibi karaciğer aynı zamanda birçok hormonun da metabolizma ve klirens yeridir. Bu nedenle kronik karaciğer (Kr. KC) hastalığında metabolik değişiklikler sık olarak görülmektedir. Glukoz intoleransı bu metabolik değişikliklerin en önemlilerinden biridir. Kr. KC hastalığında glukoz intoleransı sıklığı için %60-80 arasında değişen rakamlar verilmektedir (1). Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı sirozlu hastalarda normal popülasyondaki DM sıklığından daha fazla olup % 15-30 oranındadır (2). Kr. KC hastaları arasında DM özellikle etyolojinin Hepatit C Virüsü (HCV), etanol ve Hemakromatozis olduğu hastalarda daha sık görülmektedir. DM varlığı sirozlu hastalarda uzun süreli yaşamda gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle risk oluştururken, glukoz intoleransının erken dönem KC hastalığının siroza ilerlemesinde anahtar rol oynadığı bazı araştırmalarda gösterilmiştir (2,3). Ayrıca sirozlu hastalarda DM artmış mortalite ile birlikte Kr. KC hastalarındaki glukoz intoleransından insülin direncinin (İD) sorumlu olduğu öne sürülmektedir. İD insülininin belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde olması ve insüline karşı hücre düzeyindeki duyarlılığın azalması olarak ifade edilebilir. Klinik açıdan İD kişinin günlük metabolik faaliyetlerini optimal düzeyde sürdürebilmesi için pankreas adacık sisteminin salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretiminin olduğu durum olarak söylenebilir (4).

Kr. KC hastalığında görülen İD'nin tam mekanizması bilinmemekle birlikte growth hormon, ghrelin, adiponektin, sempatik sistem aktivasyonuna bağlı katekolamin artışı ve İnsülin Like Growth Faktör azalması sorumlu tutulmaktadır (5).

Son dönemde İD'nde yeni bir hormon olan resistinin rolü üzerinde durulmaktadır. Resistin adipoz doku kaynaklı 12,5 kDa ağırlığında bir polipeptittir. Adipoz dokularda, iskelet kasında ve hepatositlerde insülin kaynaklı glukoz alımını suprese ettiği, bu şekilde özellikle açlık durumlarında kan şekerinin aşırı düşmesini engellediği ve hepatic glukoneogenezi aktive ettiği bildirilmektedir. Bazı araştırmalarda resistin düzeyinin obeslerde ve DM'de arttığı gösterilmiştir (6) .

Yağ dokusu vücutta depolanmış en büyük enerji kaynağıdır ve bu depolanmış enerjinin dolaşıma geçişi hormonal sinyallerle kontrol edilir. Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki tip yağ dokusu mevcuttur.

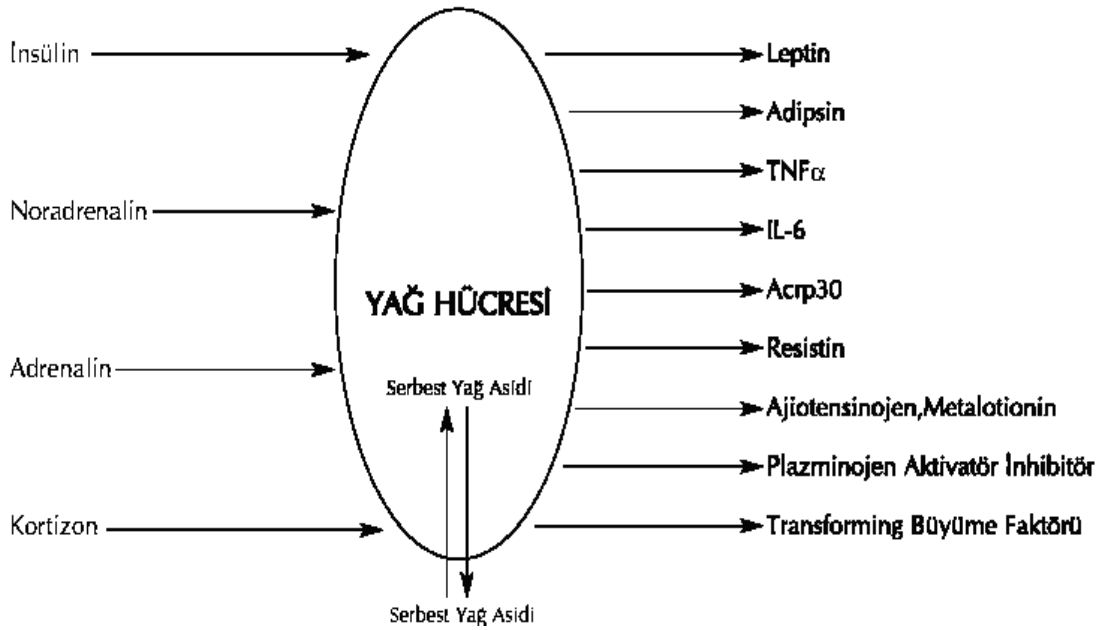
Kahverengi yağ dokusunun temel görevi enerji harcanmasını sağlamak ve ısı dengesini korumaktır, çok sayıda mitokondri ve yaygın kapiller ağa sahiptir. Kahverengi yağ dokusu vücutta özellikle toraksta, perikard çevresinde, intraskapüler aralıkta, sinoatrial düğümde, böbrek üstü bezi çevresinde ve intraperitoneal alanda dağınık depocuklar halinde bulunmaktadır.

Beyaz yağ dokusu ise cilt altı ve intraperitoneal alanda over çevresi, mezenter, epididimal veya parametrial, retroperitoneal, inguinal bölgelerde bulunur. Vücut ağırlığının % 10-20'sini oluşturur, trigliserit depolayıp, adipositokin adı verilen peptid ve hormonları sentezler. Subkutan yağ dokusu toplam vücut yağının önemli bir kısmını oluşturur ki intraabdominal yağ dokudan daha fazla oranda dolaşıma yağ asidi vererek hepatik insülin sensitivitesi üzerine önemli derecede etki gösterir (7).

Adipositokin olarak adlandırılan interlökin 6, resistin, leptin, adiponektin, plazmojen aktivatör inhibitör tip 1 ve TNF- α yağ dokusunda sentezlenerek vücutta glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynarlar (8).

Resistin, antidiyabetik ilaç olan tiazolidindionların (TZD) mekanizması araştırılırken saptanan yağ dokudan salınan adipositokinlerden biri olup in vivo ve in vitro uygulanması ile İD oluşturur (9).

Resistin ile ilgili yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda, resistinin BKİ, yağ kitlesi ve vücut yağ oranı gibi antropometrik parametreler ve insülin direncini gösteren parametreler ile arasında ilişki bulunmuştur. Resistinin Kr. KC hastalığında görülen İD ile ilişkisini gösteren kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır (5, 10, 11).



Şekil 1.1 Yağ hücresine etki eden bazı hormonlar ve yağ hücresinden salınan maddeler. Ahmet Ergün (12)'den alınmıştır.

Resistin, İD'nin yanı sıra inflamasyonla da ilişkilendirilmektedir. Yağ dokusunda en çok bulunan hücre tipi adipositler olmasına rağmen %10 oranında CD14+ ve CD31+ makrofajlar bulunur. Yağ dokusundaki makrofajların miktarı yağlanma ile doğrudan ilişkilidir. Kadınların yağ dokusundaki makrofaj oranı erkeklerden fazladır. Ayrıca visseral yağ dokusundaki makrofaj sayısı da deri altı yağ dokusundakinden fazladır (13). Resistinin mononükleer lökositlerde, doku makrofajlarında ve inflamasyonlu bölgede eksprese olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu resistinin proinflamatuvar özelliği olabileceğini veya inflamatuvar mediatörler tarafından regüle edilebileceğini desteklemektedir. Bir araştırmada proinflamatuvar sitokinlerden İL-1, İL-6 ve TNF- α 'nın resistin ekspresyonunu arttırdıkları tespit edilmiştir (5). Kr. KC hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının KC hastalığındaki İD'ne katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Kr. KC hastalığında DM gelişim riskinin yüksek olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen günümüzde halen bu hastalara yönelik etkin tedavi ajanları geliştirilememiştir. Bu hastalarda diyabet gelişimi etkili bir şekilde önlenemez ise hastalık progresyonu yavaşlatılabilir. Bu nedenle bu grup hastalarda İD gibi DM gelişimine neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yapılacak

alışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda Kr. KC hastalığı olanlarda adipoz dokudan salınan resistinin, İD ile bağlantısı olup olmadığını ve hastalık evresi ile ilişkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kr. KC Hastalığı Tanımı ve Etiyolojisi

Karaciğer (KC) sirozu, değişik nedenlerle diffüz olarak karaciğer parankim hücrelerinin inflamasyonu ve yıkımı (hepatosellüler nekroz), nodül oluşturup yenilenmesi (rejenerasyon), artmış yaygın fibrozis ve bozulmuş intrahepatik dolaşım ile karakterize, portal ven hipertansiyonu ve hepatik yetmezliği içeren ilerleyici ciddi bir hastalıktır.

Siroz sözcüğü Eski Yunanca'da turuncu rengin karşılığı olan "scirrhus" kelimesinden üretilmiş olup bu sözcüğü ilk olarak kullanan Laennec, sirozlu bir hastanın otopsi bulgularını tanımlarken "karaciğer normal boyutunun 1/3'ü kadar küçülmüş, portakal rengi bir görünüm almış, yüzeyi birbirinden ayırdedilebilen irili ufaklı nodüllerle kaplanmış ve sertleşmişti..." diyerek hastalığın makroskopik görünümünü tanımlamıştır.

Yaygın ve süregelen hücre zararı oluşturan pek çok Kr. KC hastalığı sirozla sonuçlanır. Etken ne olursa olsun KC'in zedelenmeye karşı öncü lezyon olarak verdiği cevap hücre nekrozudur; olay bu evrede kalırsa siroz gelişmez parankim rejenerere olur ve hastalık iyilikle sonlanır. Ancak hepatosellüler nekroz devam ederse KC lobülleri kollabe olur ve fibrozis gelişebilir. Fibröz dokunun esasını kollajen oluşturur ve hepatosit nekrozu kollajen yapımını uyarır. Ayrıca lenfosit monosit ve kupffer hücrelerinden de kollajen yapımını artırarak fibroze yol açan mediatör maddeler salgılanır. Fibrozis ise KC'de extrasellüler matriks komponentlerinde (kollajen, glikoprotein, proteoglikanlar) aşırı birikme olarak tanımlanmaktadır. Günümüze kadar fibrozisin irreversibl olduğu bilinmekte iken, yeni yapılan çalışmalara göre KC fibrozisinin reversibl olabileceğine ait veriler mevcuttur (14-16).

KC fibrozisi, siroz ile eş anlamlı değildir. Siroz için fibrozis ile birlikte rejenerasyon nodüllerinin varlığı kuraldır. Gerçek siroz olmadan kalp yetmezliğinde, uzun süren safra yolu tıkanmalarında ve granüloamatöz KC hastalıklarında fibrozis gelişebilir.

Normal KC'de tipik interstisiyel kollagenler tip1 ve tip3 portal alanlarda yoğunudur, sirozda ise kollagen Disse aralıklarında ve santral ven çevresinde bulunmaktadır. Bu lokalizasyonlardaki depolanma sirozun hemodinamik bozulma

özelliğinin ortaya çıkmasına neden olur (17). Sonuçta kollajen artımı ile fibröz septumlar oluşur ve KC'in normal yapısı bozulur. Parankim hücreleri rejenere olarak değişik büyüklükte nodüller oluşturur. Normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşmüş ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalmıştır. Bu şekilde portal kan nodüllere uğramadan geçip gittiği için özellikle nodüllerin merkezinde kanlanma yetersiz kalır. Buradaki hepatositler fonksiyon göremez ve yeniden nekroza uğrar. Sonuçta olaylar nekroz- fibrozis-nodül şeklinde yinelenir ve sürer gider.

Siroz yaygın bir KC hastalığı olmakla birlikte lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Fibröz bantlar portal alanı portal alana bağlayarak tek bir lobülü çevreleyebilir, santral veni portal aralığa birleştirecek şekilde lobülü çaprazlayarak çok küçük nodüller oluşturabilir ya da pek çok komşu lobülü çevreleyip büyük nodüller oluşturabilir.

Hastalığın erken döneminde yağlama, iltihabi eksüda ve ödem nedeni ile KC büyüyebilir ve ağırlığı artabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibröz dokunun artıp, KC'in büzüşmesi ile KC'in hem ağırlığı azalır hem de boyutu küçülür. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken sol ve kaudat lop büyük kalabilir ve yüzeyi nodülerden dolayı düzensiz bir şekil alır.

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Kr. KC hastalığında siroza giden süreç hastalığın nedenine göre ve hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir. Hepatit C sonrası siroz gelişmesi genelde 15 -30 yıl kadar sürerken Delta virüsü ile superenfekte olmuş B hepatitinde bu süreç 1- 2 yıl gibi kısa bir sürede tamamlanabilir. Bazı hastalarda siroz, uzun süren semptomlu bir kronik hastalık sürecinden sonra ortaya çıkarken, hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra hekime başvurur, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı alırlar.

Sirozun geç safhalarında etyolojik ayrımın yapılması klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, KC büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi telkin eder. KC'in küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

Batı ülkelerinde KC sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımındır. Uzakdoğu, Orta-Doğu ve ülkemizde ise başlıca neden kronik viral hepatitlerdir. Son

10 yılda moleküler biyolojideki ilerlemelerle kronik hepatit C tanısı daha çok konulmaya başlanmıştır.

1998-2000 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada tanısı KC biyopsisi ile kesinleştirilmiş 573 vaka etyoloji açısından değerlendirilmiştir. Viral hepatitlerin katkısı % 55.1, alkolün katkısı %12.4, alkol+viral hepatitlerin katkısı % 4, diğer nedenlerin (Metabolik hastalıklar, Primer Bilier Siroz, Primer Sklerozan Kolanjit, Otoimmün Hepatit) katkısı %12.1, kriptojenik siroz oranı ise %16.4 saptanmıştır. Viral hepatitlerin kendi içinde katkıları değerlendirildiğinde; HBV'nin katkısı % 45.9, HCV'nin katkısı % 31.3, HDV'nun katkısı % 19.6 bulunmuştur. HBV+ HCV birlikteliği ise % 3,2 oranındadır (18). Bu araştırma, ülkemizde siroz etyolojisinde viral hepatitlerin birinci sırada olduğunu ve ayrıca kriptojenik vakaların da dikkat çekici oranlarda olduğunu göstermektedir. Son yıllarda alkolik siroz ve diğer nedenlere bağlı siroz oranlarındaki artış alkol tüketiminin artması ve diğer siroz nedenlerine daha kolay tanı konabilmesi ile açıklanabilir.

2.2. Kr. KC Hastalığı Sınıflandırılması (19)

A- Etiyolojik Sınıflama:

I-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar:

1- Kronik Viral hepatitler (B, C, D)

2- Alkole bağlı

3- Biliyer hastalıklar:

-Primer ve sekonder biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit

4- Otoimmün hepatitler

5-İlaç ve toksik maddelere bağlı: Methotrexat, Metil dopa, İsoniazid

6- Kalıtsal metabolik bozukluklara bağlı:

- Hemokromatozis, Wilson hastalığı, Kistik fibrozis, Galaktozemi, Alfa-1AT eksikliği, Tip 4 glikogenozis, Herediter tirozinemi, Herediter fruktoz intoleransı, Herediter hemorajik telenjiyektazi, A-betalipoproteinemi, Porfirya, Byler's hastalığı

7- Venöz çıkış obstrüksiyonu:

-Veno-oklusiv hastalık, Budd-Chiari sendromu

8- Kalp Yetmezliği:

-Sağ kalp yetmezliği, Triküspit yetmezliği, Konstriktif perikardit

9- Ender nedenlere bağlı siroz:

-Konjenital sifiliz, Fibrokistik hastalık, Sarkoidoz, İntestinal bypass cerrahisi (Jejunoileal bypass, Gastroplasti)

10- Yağlı karaciğer hastalığı (NASH)

II- Nedeni Kanıtlanmamış Olanlar

Viral hepatit G, şistozomiazis, mikotoksinler, malnutrisyon, DM

III-Nedeni Bilinmeyenler

Kriptojenik veya idiopatik

B-Morfolojik Sınıflama

Sirozlar morfolojik özelliklerine göre de nodül boyutları esas alınarak 3 grupta sınıflandırılır.

I- Makronodüler (3 mmden büyük)

Posthepatik siroz, Wilson Hastalığı, kronik viral ve Otoimmün Hepatit.

II- Mikronodüler (3 mmden küçük)

Alkolik siroz, Hemakromatozis, safra yolu tıkanıklıkları, kronik venöz akım tıkanıklığı, çocukluk çağının metabolik hastalıkları ve nadiren kronik aktif hepatit.

III- Miks nodüler

Viral ve alkolik sirozun ileri dönemlerinde izlenir.

C- Fonksiyonel Sınıflama

Aktif: ALT, AST, bilirubin düzeyleri yüksek

İnaktif siroz: ALT, AST, bilirubin düzeyleri normal

D- Klinik Evreye göre Sınıflama

I-Dekompanse: asit, sarılık, ensefalopati varlığında

II-Kompanse

Hastalığın sınıflandırılmasında en uygun yol etyolojiye dayalı olandır. Morfolojik sınıflama histopatolojik olarak otopsilerde ve transplantasyon sırasında yapılabilir. Fibröz dokunun parankime oranı mikronodüler sirozda daha fazladır ve buna uygun olarak KC belirgin şekilde sertleşmiştir. Bazı makroskobik özellikler ile etyolojik yaklaşım sağlanabilir. Alkole bağlı sirozda yağlanma nedeniyle yaygın bir sarı renk mevcuttur, Hemakromatoziste yoğun demir birikimine bağlı olarak organ kızıl kahverengi görünüm alır, safra yolu tıkanıklıklarında organın rengi çoğunlukla

yeşildir ve kesitlerde safra yollarında taş, darlık, tümör gözlenebilir. Venöz tıkanıklıklarda venada tıkanıklığın nedeni kapakçık, trombus, tümör görülebilir. Venada organik bir lezyon olmaksızın kalp yetmezliği, konstriktif perikardit gibi nedenlere bağlı fonksiyonel venöz akım tıkanıklıklarında da organ sert olmasının yanı sıra, konjesyon nedeniyle büyük ve koyu renklidir. İleri evrede bu karaciğerler de küçülür. Kronik alkol alımına bağlı sirozlarda alkolün bırakılmasıyla, Hemakromatozda tedaviyle başlangıçta mikronodüler olan siroz makronodüler siroza dönüşebilir (20).

Hastalığın prognozu asit, albumin ve bilirubin değerleri, ensefalopati ve protrombin zamanının göz önünde bulundurulması ile elde edilen Child Pugh skoru ile belirlenebilmektedir. Pinto ve ark. (21) yaptıkları çalışmada akut üst GİS kanaması sonrası sirozlu hastalarda surveyin Child skoruna bağlı olarak değiştiğini göstermişlerdir.

Tablo 1.1 Modifiye Child Pugh Skorlaması

	EVRE A	EVRE B	EVRE C
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Albumin (gr/dl)	≥ 3.5	2.8 – 3.4	< 2.8
PT (sn)	≤ 14	15 – 17	≥ 18
Asit	Yok	Hafif	Dekompanze
Ensefalopati	Yok	Hafif-orta	Ciddi
5 yıllık yaşam	%51.8	%23.2	%2.3

Child sınıfını belirlemek için skorlar toplanır:

Evre A = 5 -6 , Evre B = 7-9, Evre C = 10–15

2.3. Kr. KC Hastalığında Nekroinflamatuvar Skorlama

Son yirmi yılda kronik hepatitin siroz ve HCC (Hepatosellüler Karsinom)'ye ilerleyişini öngörmek ve değişik tedavi yöntemlerinin etkinlik ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile semikantitatif değerlendirme yöntemleri önerilmektedir. Bu yöntemler nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığını sayısal skorlarla ifade etmeye yöneliktir.

Knodell ve ark. (22) tarafından önerilen histolojik aktivite indeksi (HAI) kronik hepatit değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan ilk skoslama sistemidir. Modifiye HAI, orijinal Knodell sisteminin bir devamı olup, kullanımda ortaya çıkan bazı sorunların aşılmasını amaçlayan bir seri değişiklik içermektedir. Modifiye HAI, Knodell HAI'den farklı olarak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığını ayrı kategoriler içinde değerlendirmektedir. Bu özellik, ilerleyici gidişe sahip bir hastalık olan kronik viral hepatitlerin histolojik değerlendirmesinde modifiye HAI'nin daha üstün olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, sirozlu bir hastada hastalığın mevcut durumunu tanımlamada etyoloji, morfoloji, hepatik fonksiyon durumu ve histolojik aktivitesinin bilinmesi gerekmektedir.

Tablo 2.1 Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi. Dr. Aydın ve ark. (23)'ndan alınmıştır.

A. Periportal veya periseptal interface hepatiti ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi:	
Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

2.4. Kr. KC Hastalığı Tanısı (19)

2.4.1. Anamnez

KC sirozunun kompanse ve dekompanse olmak üzere iki dönemi vardır. Asemptomatik hastalarda siroza ait bulgu ve belirtiler yoktur, çoğu olguda hastalık ölüme kadar gizli kalır. Alkol alışkanlığı ve sarılık hikayesi siroz şüphesini artırır. Kompanse vakaların ancak % 25’de tanı konabilir. Kompanse dönemde halsizlik yakınması dışında anamnez yol gösterici değildir. Asemptomatik dönemde, rutin muayene, biyokimyasal analizler ve ameliyatlarda siroza şüphe edilerek tanı konulabilir, ayrıca sağlık kontrolü sırasında veya fizik muayenede hepatosplenomegalinin araştırılması sırasında da tanı konulabilir. Bazen ilk semptom özofagus varis kanaması olabilir. Kullanılan ilaçlar ve aile bireyleri arasında KC hastalığı olup olmadığı öğrenilmelidir.

Semptomatik dekompanse vakalarda hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak bulantı ve kusma, iştahsızlık, gaz, şişkinlik ve karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, kaşıntı, kas krampları, kanama diyatezi, sarılık, hormonal bozukluklar, menstrüasyon değişiklikleri, deri değişiklikleri, portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve ödem, dispne, takipne, siyanoz gibi pulmoner bozukluklar gözlenebilir.

2.4.2. Fizik Muayene

Solukluk, siyanoz, ikter, pigmentasyon, purpura, ekimoz, dudak çevresinde çatlak, parotis büyüklüğü, protein metabolizma bozukluklarına sekonder dilde atrofi, ekstremitelerde tenar ve hipotenar atrofi, temporal atrofi, periferik ödem ve asit, spider anjioma, palmar eritem, hipotansiyon, splenomegali, kollateral venler, kaput medusa, çomak parmak, beyaz tırnak, Dupuytren kontraktürü, erkeklerde jinekomasti, testislerde atrofi, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk görülebilirken kadınlarda memede atrofi gözlenebilir.

2.4.3. Labaratuvar Bulguları

Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle makrositik anemi, hemoliz ve gastrointestinal sistem kanamasına bağlı olarak mikrositik anemi, kanama yoksa normokrom normositik anemi bulunur. Portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm nedeni ile anemi, lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Sayısal ve işlevsel trombosit bozuklukları, K vitamini

eksikliği, pıhtılaşma faktörleri ile inhibitörlerinin yapımının azalması, anormal pıhtılaşma faktörlerinin yapımı, aktifleşmiş olan faktörlerin atılımının azalması, artmış fibrinolizis durumları mevcuttur.

Karaciğer hasarı ağırlaştıkça KC'de sentezlenen faktör XII, XI, yüksek moleküler ağırlıklı kininogen ve prekallikrein gibi faktörlerin yapımında azalma olması sonucunda aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama gelişir. PT'deki uzama Kr. KC hastalığının ağırlığı ile ilişkilidir. Kr. KC hastalığında K vitaminine bağımlı faktörlerin (faktör II, VII, IX, X, protein C ve protein S) aktivitelerinde azalma görülmektedir. Kompanse sirozda PT genellikle orta derecede uzamıştır. Bu da başta faktör VII olmak üzere pıhtılaşma sisteminin ekstrensek yol faktörlerindeki azalma nedeniyledir. Fibrinojen ve faktör V düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. Kr. KC hastalığı olgularında faktör VIII düzeyi, KC dışında yapılması ve wVF (Von Willebrand Faktör) + faktör VIII bileşiğinin karaciğerden atılımının azalması nedeniyle normal düzeyde veya hafif artmış bulunur. Yine plazma fibrinojeni, akut faz reaktanı olduğundan normal veya artmıştır. Dekompanse siroz gelişince yapım azlığı, asit sıvısına kayıp veya DIC (Dissemine İntravasküler Koagulopati) nedeniyle fibrinojen düzeyleri düşebilir.

Ağır Kr. KC hastalığında antitrombin III, protein C ve protein S gibi fizyolojik antikoagülanların düzeyleri düşük olmakla birlikte pıhtılaşma faktörlerinin de sentezi bozulduğundan antikoagülanların plazma aktiviteleri %50 veya %70'in altına düşmesine rağmen tromboza yatkınlık gelişmez (24).

Biyokimya tetkiklerinde ise serum Na, K düzeyleri özellikle diüretik kullananlarda ve hepatik koma ihtimalinde önemlidir. ALT, AST, olguların bir bölümünde normaldir, aktif sirozlarda ise artar, ancak bu artış, ender olarak 300 IU'den fazladır. GGT özellikle alkolik sirozlularda yüksektir. Bilirubinemi sarılıklı olgularda, başlıca konjuge fraksiyonda olmak üzere artar. Serum albumin düzeyi düşüktür. Protein elektroforezinde albümin düşük ve gama globülin yüksek olup hastalık düzeyine paralel olarak albumin/globülin tersleşmesi vardır.

Hem kolestazda, hem de parankimal KC hasarlarında meydana gelen hepatosellüler hasar lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli değişikliklere yol açmaktadır. Lipid sentezi ve transportu azalmıştır, yağ malabsorpsiyonu görülür. Artmış serbest yağ asidi KC'e gelir, lipoprotein lipazın azalması ve trigliserid

yapımının artması hipertrigliseridemiye yol açar. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) molekülleri bu nedenle sıklıkla büyüktür ve daha fazla trigliserid içerir. CETP (Kolesterol Ester Transfer Proteini) aracılığı ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) küçük ve yoğun bir yapıya bürünür, trigliseridler VLDL yerine LDL ile taşınır, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşer. Buna karşın, ileri KC hastalığında hem trigliserid, hem de VLDL düzeyleri azalır. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri insülin tarafından uyarılan periferik glukoz alımını engeller.

Alfa-fetoprotein (AFP), sirozda bir ölçüde artar. Ancak devamlı bir artış gözlenmesi, HCC gelişimi yönünden hekimi uyarmalıdır. Asit sıvısının incelenmesi önem taşır.

Etyolojinin aydınlatılması için viral etkenler (HBV, HCV, HDV), serum ferritin düzeyi, serum bakır, seroluplazmin, idrar bakır düzeyleri, otoantikordardan ANA (Anti Nükleer Antikor), AMA (Anti Mitakondrial Antikor), ASMA (Anti Smooth Muscule Antikor), SLA (Solubl Liver Antijen), LKM-1 (Liver Kidney Muscule -1) ve serum alfa-1 Antitripsin düzeyi çalışılması gerekebilir.

2.4.4. Tanıda Radyolojik ve İnvaziv Tanı Tetkikleri

Endoskopi: Portal hipertansiyon gelişmişse özofagus, fundus varisleri ve portal gastropati gözlenir.

Ultrasonografi: Siroz açısından temel bir görüntüleme yöntemi olup KC'in büyümesi ya da atrofisi, KC ekosunda artma, kabalaşma, KC kapsül yüzeyinin düzensizliği, KC kenarının küntleşmesi, KC ile diyafragma arası mesafenin artması, KC içi hepatik ve portal ven dallarının düzensizliği ve periferik ince ven dallarının görülmemesi, vena portanın belirgin genişlemesi, splenik venin genişlemesi ve splenomegali ve asitin varlığı saptanabilir. Ayrıca 6 aylık aralarla HCC gelişimi açısından tarama amacıyla kullanılır.

Batın BT: KC boyutları ve irreguler noduler yüzey belirlenebilir. IV kontrast ile portal ven, hepatik ven ve kollateral dolaşımdaki değişiklikler gözlenebilir, asit ve splenomegali portal hipertansiyonu destekler. BT özellikle sirotik karaciğerde yer kaplayan lezyon varlığında da endikedir.

2.4.5. Histopatolojik Tanı

Karaciğer Biyopsi: En önemli tanı metodudur ve etyoloji hakkında bilgi sağlayabilir. Perkütan, körlemesine, sonografi veya tomografi rehberliğinde yapılabileceği gibi, laparoskopik ve trombositopenili hastalarda da transjuguler intrahepatik yollarla yapılabilmektedir.

2.5. Kr. KC Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Hastalıklar

Kronik tekrarlayan pankreatit (alkolik KC ile birlikte), peptik ülser (portal sistemik gastropati nedeniyle), steatore (hepatik safra tuzu azlığı), abdominal herniasyon (asit varlığında), HCC (biliyer, kardiyak tip ve Wilson hariç), safra taşları, hipertrofik osteoartropati, renal değişiklikler, infeksiyon sıklığında artış izlenebilir.

2.6. Kr. KC Hastalığı Komplikasyonları

Portal hipertansiyona bağlı özefagus varis kanamaları ve asit, spontan asit enfeksiyonları, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, endokrin bozukluklar eşlik edebilmektedir.

2.7. Kr. KC Hastalığında Glukoz Metabolizması, İnsülin Direnci ve Resistin

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin önemli görevleri vardır. Glukoz intoleransı, aşikar diyabet ve İD sirotik hastalarda nadir olmayan durumlardır. Kr. KC hastalığında karbonhidrat intoleransı ilk kez 1906 yılında Naunyn (25) tarafından "Hepatojenik Diyabet" olarak tanımlanmıştır. Sirozlu olgularda glukoz intoleransı %60-80 oranında görülürken, DM insidansı %15-30 olarak bulunmuştur (1,2).

Sağlıklı kişilerde besinlerin enterositlerden emilmesiyle birlikte glikozdan zengin kan portal ven yoluyla KC'e ulaştıktan sonra ya KC'de glikojen olarak depolanır ya da özellikle iskelet kası gibi KC dışı dokularda laktat, pirüvat ve alanin açığa çıkacak şekilde glikolize uğrar. KC hastalığı olanlarda glikozun sağlanmasında ve kullanımında bozukluk gelişir, glikojen depolarının azalması sonucu açlıkta hipoglisemi ve enerji gereksinimlerinin yeterince karşılanamaması sorunları ile karşılaşılabilir. Enerji kaynağı olarak glikojen depolarının yetersizliği ve glikozun etkin olarak kullanılamaması, KC hastalarında protein ve yağların alternatif enerji

kaynakları olarak kısa sürede devreye girmesine yol açar. Bu da ciddi KC hastalığında iskelet kaslarında atrofiye neden olur.

Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan glukoz değeri genellikle siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamış ancak genelde siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği gösterilmiştir (26). Ayrıca KC tranplantasyonu uygulanan sirotik diyabetik hastalarda diyabetin %67 oranında ortadan kalktığı gösterilmiş olup, bu durum hepatojenik diyabetin önemini ortaya koymaktadır (27).

Hepatoselüler fonksiyonlarda bozulma ve periferik İD sirozlu hastalarda görülen diyabetin en önemli iki sebebidir. İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ, KC, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir. Bu dokularda insülin yanıtının azaldığına işaret edecek şekilde glukoz tüketimi de azalmıştır.

Sirozda insülin direncinin patogenezi multifaktöriyeldir. Hiperinsülinemisinin sebebinin insülin metabolizmasındaki bozukluk veya sentez fazlalığından kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Hayvan modelleri ve insanlardan elde edilen verilere göre, insülinin karaciğerde metabolize edilmesine karşın C-peptidin metabolize edilmemesi gerçeğine dayanarak yapılan çalışmalarda C-peptid/insülin oranının düşük bulunması insülinin KC’de klirensinin azaldığını düşündürmektedir (28). Ayrıca sirozda somatotropin, glukagon ve serbest yağ asitleri gibi insülin antagonist etkili hormon veya ürünlerin miktarının artış göstermesi de İD’ne katkıda bulunabilir (29).

İnsülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler de sorumludur. Ayrıca Kr. KC hastalığında gelişen portosistemik şantlarda hiperinsülinemiye katkıda bulunmaktadır.

İnsülin, hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanarak etkir. İnsülin genindeki yapısal mutasyonlar sonucu anormal defektif insülin moleküllerinin oluşumu sonucunda proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin-insülin dönüşümü tam olamaz bu nedenle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur (Prereseptör düzeyde İD).

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi insülin reseptörüne bağlanması gerekmektedir. İnsülinin reseptörüne bağlanmasıyla tirozin kinaz aktivasyonu ile fosforilasyon reaksiyonu olur ve etki başlar. İnsülin reseptör

gen mutasyonları, antireseptör antikor oluşması, insüline reseptör duyarlılığının azalması da İD patogeneğinde rol alabilmektedir (Reseptör düzeyindeki İD).

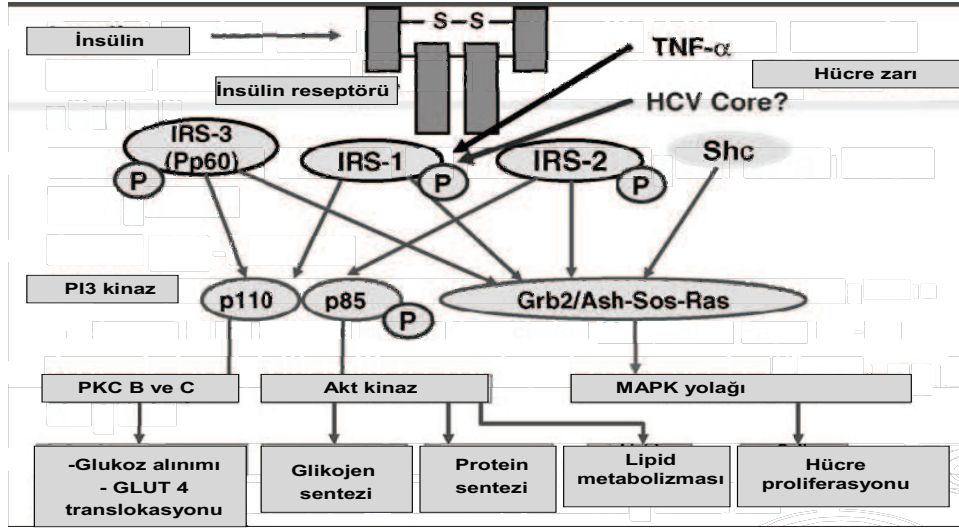
Son yıllarda İD oluşmasında en büyük katkıyı postreseptör düzeyindeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bu defektler insülinin reseptör trozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormallikler, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glikoliz/glukoz oksidasyonundaki defektler şeklindedir (Postreseptör düzeyindeki İD).

İnsülin sinyalizasyonunun aktive edilmesi kadar durdurulması da önemli bir basamaktır. İnhibisyon, fosfotazlar aracılığıyla sağlanabildiği gibi, serin/treonin fosforilasyonunun aktivasyonu ile de oluşabilmektedir. İnhibisyon sorunu da İD'ne neden olabilmektedir (30).

Kronik HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda hepatik lipid ve karbonhidrat mekanizmasında değişiklikler sıklıkla gözlenmektedir. HCV enfeksiyonu ile tip 2 diyabet gelişimine yol açan İD'nin birlikteliğine yönelik artan sayıda kanıtlar mevcuttur (31). İlk kez 1994 yılında Allison ve ark. (26) transplantasyona verilen 100 sirozlu hastada HCV enfeksiyonlu olanların %50'sinde DM saptayarak, kronik HCV enfeksiyonunda diğer Kr. KC hastalığı etiyojilerine göre DM insidansının daha yüksek olduğuna dikkati çekmişlerdir. Sonraki çalışmalar da bu gözlemi desteklemiştir (32).

HCV enfeksiyonu KC yağlanmasını indüklemekte ve TNF- α 'yı artırmaktadır. Bu durumların her ikisi de, İD ve bunu takiben tip 2 diyabet gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Anti-TNF- α antikorlarının verilmesi ile reseptör düzeyindeki anormalliklerde düzelme izlenmiştir, bu da kuvvetle hepatit C'deki İD'nde TNF- α 'nın önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir bu durum TNF- α ile HCV viral yükü arasında pozitif korelasyon bulunması ile de desteklenmiştir (33). TNF- α düzeyindeki artış reseptör substrat fosforilasyon ve yapısında bozukluklara neden olabilmektedir. TNF- α insülin reseptörü substrat-1(İRS-1)'in insülin tarafından indüklenen fosforilasyonunu azaltır ve insüline bağımlı glukoz transport molekülü GLUT-4'ün ekspresyonunu düşürür. İnsülin reseptör substratları, fosfotidil inositol 3 kinaz aracılığıyla protein kinaz B ve protein kinaz C'yi etkilerler. Böylelikle, bir yandan glukoz transporter 4'ü uyararak glukoz transportunu sağlarlar ki İD'nde,

reseptör sonrası defektlerden en önemlisi, bu glukoz transport sistem bozukluğudur (Bkz. şekil 2.2). İnsülin kas ve yağ hücrelerinde özgün bir glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4 üzerinden glukoz alınımını uyarır, ancak karaciğerde uyarmaz.



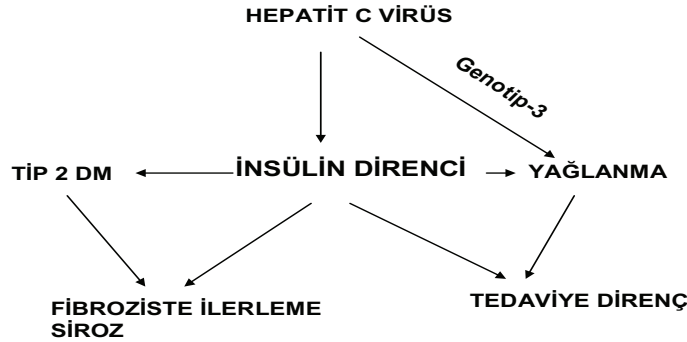
Şekil 2.2 HCV enfekte kişilerde insülin direnci gelişim mekanizmalarının gösterimi Koike K (34)'den alınmıştır.

İnsülin endotelden Nitrik Oksit (NO) üretimini artırarak vasküler koruyucu mekanizmalarda rol alırken aynı zamanda özellikle büyüme faktörlerinin etkilerini güçlendirerek ve mitogen activated protein kinase (MAPK) sistemi üzerinden etki göstererek vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimini uyarır (35). İnsülin direnci, sempatik sinir sisteminde aktivasyona, böbreklerde tuz tutulumuna, vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum birikimine ve Renin-Angiotensin-Aldesteron sisteminde aktivasyona neden olarak hipertansiyon patogeneğinde ve hedef organ hasarında önemli rol oynar (36).

Hepatik steatoz ise HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık olarak %50'sinde gözlenir ve HCV genotip 3, steatoz ile en sık ilişkili olan tiptir (37). Hücre içinde yağ birikimi İD'ni indükler. Yapılan bir klinik çalışmada, İD'nin hepatic steatoz gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (38). HCV enfeksiyonu ile indüklenen İD'nin, hepatic steatoz geliştikten sonra daha da artması olasıdır, bu da kısır bir döngünün başlamasına neden olur. Diyabet ve hepatic steatozun birlikteliği, fibrozis progresyonunu, HCC ve ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir. Hepatit C

enfeksiyonu olup siroz bulunmayan hastalarda HCV enfeksiyonu ile diyabet arasındaki ilişkinin siroz gelişiminden bağımsız olduğunu gözlenmiştir (39).

Yapılan bir çalışmada HCV pozitif hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarında diyabet prevalansı sırasıyla %14.5 ve %7.3 olarak bildirilmiştir (40). HCV enfeksiyonunun, interferon tedavisi ile eradike edilmesi sonrası glukoz intoleransının düzeldiğini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur (41). Çalışmalarda ileri yaş, obezite, HCV genotip 3, ağır karaciğer fibrozisi, ailede diyabet öyküsü, böbrek veya KC nakli geçiren HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda diyabet gelişimi açısından daha fazla risk olduğu belirtilmiştir (42). Yapılan bir diğer çalışmada ise genotip 1 ve 4'e sahip hastalarda genotip 2 ve 3'e göre daha fazla oranda (%37 ye %17) İD izlendiği ve genotip 1 ve 4'ün antiviral tedaviye daha az yanıt verdiği sonucuna varılmıştır (43). Yine son dönemde yapılan bir çalışmada genotip 1'e sahip ve HOMA indeksleri 2 nin üzerinde olan hastaların antiviral tedaviye olan yanıtının 2 kat kötü (% 32,8'e % 60,5) olduğunu göstermiştir (44).



Şekil 2.3 HCV enfeksiyonu ve insülin rezistansı, M. Spiess ve ark.(30)

Resistin, son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan, 12 kDa ağırlığında, polipeptid yapısında, sisteinden zengin bir protein hormondur. İnsanda resistin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir (45). Resistin, antidiyabetik TZD grubu ilaçların mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde (3T3-L1 yağ hücresi) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak etki eden antidiyabetik bir ilaçtır (46). Resistinin glukoz metabolizmasına etkili, insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı

sanılmaktadır. Resistin olgun adipozitlerden ziyade preadipozitlerde eksprese edilip salgılanır. Resistinin akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar. Kronik hiperresistinemi ise hepatik glukoz üretimini arttırıp, hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak glikoz alımını engeller, açlık hiperglisemisi, glukoz intoleransı ve İD gelişimine neden olur (47). Resistin ile ilgili yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda, resistinin beden kitle indeksi (BKİ), yağ kitlesi ve vücut yağ oranı gibi antropometrik parametreler ve insülin direncini gösteren parametreler ile arasında ilişki bulunmuştur. Diyete bağlı obez fare modelinde resistin antikorları verilmesinin İD'ni ve hiperglisemiye düzelttiği ve eksojen insüline hassasiyeti artırdığı görülmüştür. Bu bilgiler dolaşımdaki resistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (6,9). Rekombinant resistinin 16,5 mg kadar intraperitoneal enjeksiyonundan 15 dakika sonra plazma seviyesine artış olduğu, 30-60 dk sonra resistin seviyesinin en üst düzeye yükseldiği, sonra azalmaya başladığı, 4 saat sonra hala yüksek düzeyde bulunduğu ve bu sırada glukoz toleransında kan glukozunun tepe yaptığı görülmüştür (13). Genel olarak resistinin obezitede arttığı ve glitazonların resistin üretimini baskıladığı kabul edilmektedir. Kr. KC hastalarında yapılan bir çalışmada komplikasyonla seyreden hastalarda resistin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmış ve Child Pugh evrelemesi gibi prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (5).

Resistin inflamasyonla da ilişkilendirilmektedir. Resistinin mononükleer lökositlerde, doku makrofajlarında ve inflamasyonlu bölgede eksprese olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu resistinin proinflamatuvar özelliği olabileceğini veya inflamatuvar mediatörler tarafından regüle edilebileceğini desteklemektedir. İn vitro olarak makrofaj stimülasyonu ve eksojen endotoksin uygulanması resistin üretiminde artışa neden olur. Resistinin sepsisle ve diğer inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (42, 45). Bir araştırmada proinflamatuvar sitokinlerden İL-1, İL-6 ve TNF- α 'nın resistin ekspresyonunu artırdıkları tespit edilmiştir (6). Kr. KC hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının KC hastalığındaki İD'ne katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

2.8. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İnsülin direncini ölçmek amacıyla günümüzde birçok araştırmacı tarafından dolaylı yada dolaysız olarak İD'ni değerlendiren bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanları kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir:

2.8.1. İnsülin Direncinin İndirekt Ölçümü

1-Açlık İnsülin Düzeyi: Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi >13 mU/ml olanların %74 ünde; >18 mU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır (48).

2-Açlık İnsülin / Glukoz / C-peptid oranları

İnsülin (pM) / glukoz oranı (pM) >22

Glukoz (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı <6

İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı > 0.1 bulunması,

periferik insülin direnci ölçümünde altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler.

3-OGTT (Oral glukoz tolerans testi)'nde İnsülin Düzeyi

OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ ml üzerinde, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir (49).

2.8.2. İnsülin Direncinin Direkt Ölçüm Metodları

İD'nin kantitatif olarak değerlendirilmesi:

A-İnsülin Direncini ve Sekresyonunu Birlikte Ölçen Metodlar

1- İnsülin Rezistans İndeksi (HOMA-IR)

Bireyden alınan, glikoz ve insülin değerlerinin kullanımı ile, beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, glukoz(mmol/litre), insülin(mU/ml) birimlerine dönüştürülerek aşağıdaki formül 2.1 kullanılarak hesaplanır:

$$\text{HOMA} = \text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{insülin } (\mu\text{U/ml}) / 405 \quad (2.1)$$

2- Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI)

On saatlik açlık sonrası elde edilen glukoz (mmol/litre) ve insülin (mU/ml) değerlerinden aşağıdaki formül 2.2 kullanılarak hesaplanır:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{insülin(mU/l)} + \log \text{glukoz(mg/dl)}] \quad (2.2)$$

3-Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)

Hem glukoz intoleransı ve insülin rezistansı, hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı 60°C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek arteriyelize edilir. Diğer koldan, 5 mg/ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerlerin ortalamasından elde edilen rakamlar glukoz (mmol/l), insülin (mU/ml), C-peptid (mmol/l) birimlerine dönüştürülerek hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır.

4-Minimal Model (Sık aralıklı intravenöz glukoz tolerans testi)

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glukoz ve insülin (veya C peptid) değerlerinden, glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Teste sabah 10 saatlik açlık sonrası başlanır ve 5 dakika aralıklarla 4 kez kan alındıktan sonra, 0.5 mg/kg glukoz İV olarak hızlıca verilir. Sonraki üç saat içinde, 26 kez kan alınır ve bir bilgisayar programı yardımı ile hesaplama yapılır. Pratikte yaygın değildir fakat bilimsel araştırmalarda kullanılan bir testtir.

5-Hiperglisemik Klemp Testi

Glisemi düzeyini, 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla, testin ilk 14 dakikasında, 9.622 mg/m²/dk dozunda hızlı glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5–10 dakika aralarla alınan, arteriyelize edilmiş venöz kan örneğinde saptanan glisemi değerini, bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek glukoz infüzyon dozları, yeniden belirlenir. Bu test de nisbeten invaziv ve pahalı bir testtir ve pek yaygın değildir.

B-Sadece İnsülin Direncini ölçen metodlar

1- Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)

Periferik insülin direncini belirlemede, 1979'da De Fronzo ve ark.(50) tarafından tanımlanan hiperinsülinemik-öglisemik insülin klemp tekniği altın standart

metod olarak kabul edilmektedir. Prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun, kullanım hızını saptamaya dayanır. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektiğinden, bu test de rutinde pek kullanılmaz fakat araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir. Glukozun intravenöz verilmesi gastrointestinal sistemin bypass edilmesini sağlar ve böylece intestinal motilite ve glukoz salınımı gibi etkilerden kaçınılır. Hastanın ihtiyaçlarına bağlı olmadan, devamlı sabit eksojen hiperinsülinemi oluşturulur. Non-fizyolojik glukagon düzeyleri oluşmaz ve FFA düzeyleri düşük ve fluktasyon göstermeyecek şekilde sabit kalır (51). Testin ilk 10 dakikasında 127,6 mU/m² 'den başlayıp 1 dakikalık azalan periodlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glikoz infüzyonu 2mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insulin hızı sabit kalır. Ancak 5-10 dakikalık periodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glikoz infüzyon miktarı gereğince değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glikoz kullanım hızı 4.7 - 8.8 mg/kg/dk olarak bulunur. Periferik İD olan bireylerde azalmış olarak bulunur.

2-İnsülin Tolerans Testi

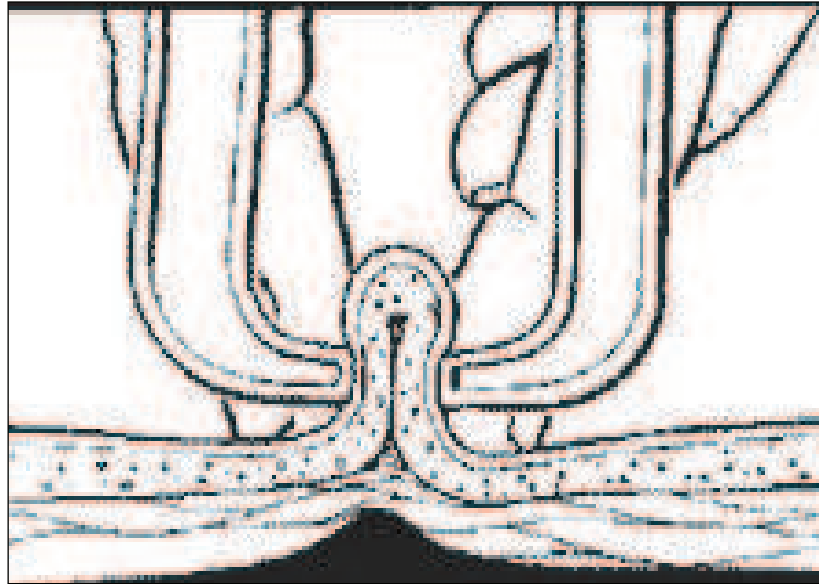
İnsülinin intravenöz verilmesini takiben lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saat açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp 0.05 – 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glikoz değerlerinden glikoz yarılanma zamanı ($t_{1/2}$), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

Kauffman ve ark. (41) İD bulunan normoglisemik kişiler ve diabetik hastalarda İD'ni değerlendirmek için HOMA, QUICKI, açlık insülin düzeyi ve glukoz/insülin oranlarının birbirlerine üstünlüklerini karşılaştırmışlar ve son iki parametrenin İD'ni tam olarak yansıtmadığını ortaya koymuşlardır. Katz ve ark. (52) diabetik olmayan bireylerin ağırlıkta olduğu bir çalışma gerçekleştirmişler ve QUICKI indeksinin, öglisemik hiperinsülinemik klemp testi temel alındığında İD'ni yansıtan mükemmel bir indeks olduğu belirlenmiştir.

2.9. Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü ile Vücut Yoğunluğu ve Yağ Yüzdesinin Hesaplanması

Obezitenin saptanması için vücut yağ miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Vücut yağ miktarı belirlenmesinde çeşitli vücut bölgelerinden elde edilen deri kıvrım kalınlıklarını (DKK) kullanılarak vücut dansitesi ve vücut yağını hesaplayan formüller geliştirilmiştir (53). Ölçüm için seçilen yerler cilt altı yağının ortalama kalınlığını temsil etmektedir. Cilt altı yağ dokusunun kalınlığı total vücut yağının sabit bir oranını temsil etmektedir (54).

Deri kıvrım kalınlığını ölçmek için özel pergeller mevcuttur. DKK'nı ölçmek için hekim, başparmağı ile işaret parmağı arasında deri kıvrımını, deri ve deri altı yağ dokusu ile birlikte kaldırarak alttaki adaleden uzaklaştırırmalı ve pergel uçlarının uygulanacağı yerde deri ve deri altı yağ dokusu altındaki kaslardan uzaklaşmış olmalıdır. Pergel hekimin parmaklarından 1cm kadar uzağa konduktan sonra parmaklar o bölgeden uzaklaştırılır. Pergelin uçları tarafından yaratılan 10 g/mm² lik basınç dokuları sıkıştırdığından kadradaki değer birkaç saniye sonra azalır ve bundan sonra kadradaki değer okunur.



Şekil 2.4 Pergel kullanılarak deri kıvrım kalınlığının ölçülmesi

Her bölgede çift ölçüm yapılması sonuçların doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini düzeltir. Ölçülen deri kıvrımı iki deri ve subkutan tabakadan

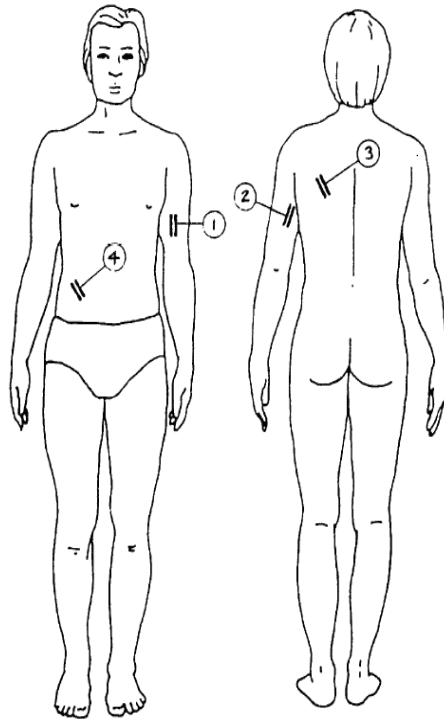
oluştduğundan çift katlı bir ölçüm yapılmaktadır (55). DKK supskapular, suprailiak, paraumbilikal, triceps, biceps ve midaksiller bölgeler gibi vücudun çeşitli yerlerinden ölçülebilir.

Biceps DKK, deneğin kolu yanda ve avuç içi ön tarafa bakarken, kolun ön tarafından üst kolun iç orta hattından (biceps kası üzerinden) akromion ve olekranon proçesi arasındaki mesafenin orta noktasından alınarak, dikey olarak kas üzerindeki deri katlaması tutularak ölçülür.

Triceps DKK, üst kolun arka-orta hattında (triceps kası üzerinde) skapuladaki akromion ve unlanın olekranon çıkıntıları arasındaki mesafenin ortasından dikey olarak kas üzerindeki deri katlaması tutularak ölçülür.

Subscapular DKK, kol aşağı sarkıtılmış durumda ve vücut gevşemiş iken, kürek kemiğinin hemen altından ve kemiğin kenarına paralel, kavramaya uygun deri katlantısı tutularak ölçülür.

Suprailiak DKK, vücudun yan-orta hattında iliumun hemen üstünden yarım yatay olarak deri katlantısı tutularak ölçülür.



- 1.BİCEPS
- 2.TRİCEPS
- 3.SUBSCAPULAR
- 4.SUPRAİLİAK

Şekil 2.5 Deri kıvrım kalınlığı ölçüm bölgeleri

Beyaz erkeklerde vücut yağ oranının % 25 ve kadınlarda % 32 olması normalin üst sınırı olarak kabul edilmektedir (56). Obesite açısından sınır erkekte %38, kadınlarda %42 olarak bildirilmiştir. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) raporunda triseps ve subskapular deri kıvrım kalınlığı toplamının erkeklerde 38, kadınlarda ise 52 mm'den fazla olması obesite bulgusu olarak kabul edilmiştir (57).

Obesite saptanan hastalarda subskapular/triseps DKK (santral indeks) oranının 1'den yüksek olması santral, düşük olması periferik obesite kabul edilmektedir. Diğer çalışmacılar ise kolaylık sağlamak amacı ile bu değerlerin logaritmasını kullanmışlardır. Bu nedenle pozitif değerler santral ve negatif değerler periferik obesite varlığını yansıtır. $(\text{Subskapular} + \text{suprailiyak}) / (\text{triseps} + \text{biseps})$ DKK oranı vücut yağ dağılımını belirlemede kullanılan bir DKK ölçümüdür. Santral obesitede oran yükselmekte, periferik obesitede ise azalmaktadır (58).

Deri kıvrım kalınlığı ölçümüyle obesitenin belirlenmesi amaçlı birçok yöntem kullanılmaktadır. Uzun yıllardır metabolizma ve obesite çalışmalarında en sık kullanılan yöntem Durnin ve Womersley (59)'in geliştirmiş olduğu yaş ve cinsiyet faktörlerine dayalı bir yöntemdir. Bu yöntemde triseps ve biseps gibi iki periferik, subskapula ve suprailiyak gibi iki santral DKK bölgesi ölçümü yapılarak toplamalarının logaritmasını alınıp tablo 2.2 de yer alan formüller yardımıyla vücut yoğunluğu hesaplanır.

Tablo 2.2 Durnin ve Womersley'in yaş ve cinsiyet bağımlı vücut yoğunluğu hesaplaması

17-19 Yaş	ERKEK	$1.1620 - 0.0630 \times L$
	KADIN	$1.1549 - 0.0678 \times L$
20-29 Yaş	ERKEK	$1.1631 - 0.0632 \times L$
	KADIN	$1.1599 - 0.0717 \times L$
30-39 Yaş	ERKEK	$1.1422 - 0.0544 \times L$
	KADIN	$1.1423 - 0.0632 \times L$
40-49 Yaş	ERKEK	$1.1620 - 0.0700 \times L$
	KADIN	$1.1333 - 0.0612 \times L$
50 Yaş Üzeri	ERKEK	$1.1715 - 0.0779 \times L$
	KADIN	$1.1339 - 0.0645 \times L$

(L= suprailiak, subscapular, triceps ve biceps DKK değerlerinin toplamalarının logaritmasıdır)

Yukarıdaki formüller yardımıyla elde edilen vücut yoğunluğu Siri (60)'nin geliştirmiş olduğu vücut yağ yüzdesi formülüne (formül 2.3) konarak bireylerin vücut yağ yüzde değerleri elde edilir. Bu denklem ile vücut yoğunluğundan vücudun yağ oranı hesaplanmaktadır.

$$\text{Yağ Yüzdesi} = (4.95 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 4.5 \times 100 \quad (2.3)$$

Vücut yoğunluğu ile deri altı yağ dokusu arasındaki ilişkinin doğrusal olmamasından dolayı bu formüllerde DKK toplamalarına logaritmik şekilde matematik bir değişim uygulandığı görülmektedir. Ayrıca hata payını azaltmak

amacıyla yaş ve cinsiyet de bu formüllere katılmaktadır (53). DKK toplamlarından hesaplanan yağ miktarı ile BMI arasında ileri derecede ilişki bulunduğu gösterilmiştir (61).

2.10 İnflamasyonun İnsülin Direnci, Resistin ve HsCRP İle İlişkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar İD'ne eşlik eden inflamasyonun adipositlerden kaynaklanan artmış sitokin salınımıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir. İnflamasyonun, İD ve tip 2 diabet gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar giderek artmıştır (8). İnsülin direncinde IL-6, TNF- α ve C reaktif protein (CRP) seviyeleri yüksek bulunmasına rağmen; süreci inflamasyonun mu başlattığı, yoksa inflamasyonun İD ile ortaya çıkan endotel hasarının bir sonucu olduğu henüz net değildir.

C reaktif protein hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan bir akut faz proteindir. Akut faz yanıtının amacı hasarı sınırlandırmak ve iyileşme sürecini başlatmaktır. Akut faz proteinlerinin sentezleri İL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. C reaktif protein doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (62).

C reaktif protein inflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak yükseldiği gibi, sigara, ileri yaş, obezite, östrojen tedavisi, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (63). Bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve Tip2 DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (64).

C reaktif protein düzeylerinin vücut yağ dokusu ve VKİ ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve artmış yağ dokusu tarafından sentez edilen IL-6 düzeyinin CRP artışına neden olduğunu ileri sürülmüştür (65,66). Bu çalışmaların birinde, zayıflamanın CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (66). Ayrıca CRP düzeyi ve açlık insülin düzeyi arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir (67,68).

C reaktif protein karşıtı antikorların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan, 0.15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir. İnsülin direnci ile hsCRP değerleri

arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (69). İnsülin direncinin insülin duyarlılığını arttıran ajanlarla azaltılmasıyla, kilo kaybının olmadığı durumlarda bile CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır. Ayrıca fiziksel egzersizin hsCRP değerlerini, dolayısıyla inflamasyonu azaltma bağlamında olumlu etkileri mevcuttur (67).

Resistinin mononükleer lökositlerde, doku makrofajlarında ve inflamasyonlu bölgede eksprese olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu resistinin proinflamatuvar özelliği olabileceğini veya inflamatuvar mediatörler tarafından regüle edilebileceğini desteklemektedir. Resistin damar duvarında Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1), İntersellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1), Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ve Endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırılması nedeniyle vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (70).

Kr. KC hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup, inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının KC hastalığındaki İD'ne katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Mart 2008 – Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilen Kr. KC hastalığı (siroz) tanısı olan hastalar dahil edildi. Çalışma için hastane Yerel Etik Komitesinden 13 Mart 2008 gün ve 03 sayılı karar ile onay alındı. Hastalar, çalışmaya dahil edilmeden çalışmayla ilgili bilgilendirilerek onayları alındı. DM veya diğer endokrin hastalık öyküsü olan, HCC tanılı, açlık kan glukozu 126 mg/dl nin üzerinde, glukoz metabolizması üzerine etki edebilecek ilaç kullanan, tetkikler esnasında interferon veya kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya yaşları 24 ile 85 arasında değişen yaş ortalamaları 59,37 olan 24'ü erkek, 22'si kadın toplam 46 hasta alınmış olup, kontrol grubu olarak, yaşları 26 ile 83 arasında değişen ve yaş ortalamaları 55,63 olan 10'nu erkek, 9'u kadın 19 sağlıklı kişi dahil edildi. Siroz tanısı koagülasyonu uygun olanlarda KC biyopsisi ile histopatolojik olarak konuldu. Koagülasyon bozukluğu olan, yoğun asit nedeniyle KC biopsisi yapılamayan veya biopsiyi kabul etmeyen hastalarda ise sirozla uyumlu klinik, fizik muayene, etiyolojik, biyokimyasal ve ultrasonografik verilerin varlığı siroz tanısı için yeterli sayıldı.

Çalışma grubuna dahil edilenlerin etyolojilerine bakıldığında hastaların 27'sinde viral (13 kişi HBV, 12 kişi HCV ve 2 kişi HBV+HCV), 3'ünde etanole bağlı, 2'sinde ise Primer Bilier Siroz (PBS) mevcuttu. Ondört hasta ise kriptojenik siroz olarak değerlendirildi. Sirozlu olgular hastalık evresi ve siroz komplikasyonları açısından değerlendirildi. Hastaların 18'i Child Pugh evre A, 17'si Child Pugh evre B ve 11'i Child Pugh evre C idi. Yedi hastada Özafagus varis kanaması (ÖVK), 6 hastada Spontan asit enfeksiyonu (SAE), 5 hastada Hepatik ensefalopati (HEP), 1 hastada Hepatorenal sendrom (HRS) mevcuttu.

Obesitenin İD üzerindeki arttırıcı etkisi bilindiğinden ve rezistin yağ dokudan salınan bir adipositokin olduğundan, çalışma ve kontrol grubundaki hastalar deri kıvrım kalınlıkları yardımıyla hesaplanan vücut yağ oranlarına göre gruplandırılıp, obesitesi olanlar dışlanarak gruplar arası istatistikler tekrarlandı.

Hasta grubunda asitli hastalar olması nedeniyle BKİ ölçümü ve Biyoimpedans Analiz (BIA) teknikleri vücut yağ oranının hesaplanmasında hatalı sonuç vereceğinden dolayı kullanılmadı.

Bu nedenle vücut yağ yüzdesi saptanması için vücudun dört bölgesinden (biceps, triceps, suprailyak ve subskapular) deri kıvrım kalınlıkları harpenden tipi deri pergeli kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü, elde edilen sonuçlar yaş ve cinsiyet faktörlerine dayalı bir formül olan Durnin ve Womersley formülüne yerleştirilerek vücut yoğunlukları hesaplandı. Sonrasında elde edilen değerler Siri'nin formülü kullanılarak vücut yağ yüzdeleri hesaplandı. Aşağıda yer alan tabloda Amerikan Egzersiz Konseyi (American Council on Exercise) (71) tarafından belirlenen kriterlere göre hastalar obez, fazla kilolu ve normal kilolu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Vücut yağ oranlarına göre kadınlarda %42, erkeklerde ise %38 ve üzeri yağ oranına sahip hastalar obez kabul edildi.

Tablo 3.1 Deri kıvrım kalınlığına göre hesaplanan total vücut yağ yüzdelerine göre vücut kompozisyonu belirlenmesi

Sınıflandırma	Kadın	Erkek
Sağlıklı	%21–24	%14–17
Kabul edilebilir	%25–31	%18–25
Fazla kilolu	% 32-41	%26-37
Obez	%42+	%38+

Kontrol grubunun ise hem deri kıvrım kalınlığı yöntemiyle vücut yağ yüzdesi hem de Quetlet indeksi kullanılarak (ağırlık / boy²) BKİ'leri hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08-09 arası ölçüm için kan alındı:

Hemogram, PT, PTT, INR, AST, ALT, ALP, GGT, glukoz, albumin, T.kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, total ve direkt bilirubin, alfa-fetoprotein, CA-19.9, hsCRP, insülin, C-peptid ve resistin düzeyleri çalışıldı.

Etyolojiyi aydınlatmaya yönelik HBV belirteçleri, HBV DNA, anti-HCV, HCV RNA, otoantikolar, ferritin istendi. Hasta grubunda batın USG' si, özafagus varisi varlığı açısından üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kontrendikasyon yoksa KC biopsisi yapıldı. Kontrol grubunda da hasta grubundan istenen tetkikler (K.C biopsisi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve AFP, CA19,9 dışındakiler) çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların serum resistin düzeyi ölçümleri için kan örnekleri 10 saatlik açlık sonrası sabah antekübital venden alındı. Alınan kan örnekleri kuru tüpe konularak 3000 devir ile 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum kısmı alınarak tekrar kuru tüpe konuldu. Serum örnekleri resistin ölçümleri yapılabilecek şekilde -75°C'de dondurularak saklandı. Serum resistin düzeyi tespitinde ELISA yöntemi (AssayMax Human Resistin ELISA Kiti) kullanıldı. Elde edilen sonuçlar noktadan noktaya eğrisi kullanarak resistin düzeyleri hesaplandı. Test sonucunda testin varyasyon katsayısı % 0,7 ile % 6,9 aralığındaydı ve resistin değerleri 1-26 ng/ml arasında ölçüldü.

İnsülin direncinin saptanmasında öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte; klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda uygulanması zor bir yöntem olduğundan, çalışmamızda İD'ni saptamak amacıyla HOMA ve QUICKI formülleri kullanıldı.

- Matthews ve ark.(72) tarafından geliştirilen HOMA indeksi (3,1)

Açlık kan şekeri (mg/dl) X insülin (µU/ml)/405

- β-hücre fonksiyonunun göstergesi olan HOMA β-hücre (%) si (3,2)

[20 × açlık insülin (µIU/ml)] / [açlık glukose (mmol/ml)] – 3.5]

Birimleri kendi labaratuvar birimlerimize göre değiştirecek olursak (3,3)

HOMA β= [açlık insülin (µU/ml)×360] / [açlık glukose (mg/dl)–63]

- Katz ve ark.(73) tarafından geliştirilen QUICKI ise (3,4)

$$1/[\log \text{insülin(mU/l)} + \log \text{glukoz(mg/dl)}]$$

formüllerine dayanarak hesaplandı.

HOMA indeksine göre 2,7 nin üzerindeki değerler, QUICKI'ye göre 0,320 nin altındaki değerler İD olarak kabul edildi. Çalışılan parametreler hasta ve kontrol grupları arasında aynı zamanda Kr. KC hastalığı olanlarda ise hastalık evresine göre oluşturulan 3 grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her iki gruptan da obez hastalar dışlanarak resistin, HOMA ve QUIKI indeksleri ayrıca tekrar hesaplanarak resistinin ile ilişkileri değerlendirildi.

4. BULGULAR

Elde edilen tüm veriler SPSS for Windows 15,0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm parametreler yönünden çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar değişkenlerin normalite dağılımları için Kolmogorov-Smirnov Testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler T-testiyle, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler için 2'den fazla grup karşılaştırıldığında Varyans analizi, normal dağılmayanlarda ise Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Çapraz tabloların değerlendirilmesinde Ki-kare istatistikleri kullanıldı. Tüm veriler arasındaki bağlantı, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ farklılıklar istatistiki olarak anlamlı, $p < 0,01$ oldukça anlamlı ve $p < 0,001$ olduğunda ise ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Katılımcıların klinik özellikleri	Kr.KC Hasta Grubu n:46	Kontrol grubu n:19	İstatistik hesaplama
Yaş (yıl) ortalaması	59,37	55,63	P = 0,333
Cinsiyet (34 Erkek / 31 Kadın)	24 Erkek / 22 Kadın	10 Erkek / 9 Kadın	P=0,973
Child's A/ Child's B/ Child's C	18 / 17 / 11	-	-
Etyoloji:		-	-
Hepatit B	13		
Hepatit C	12		
Hepatit B+C	2		
Kriptojenik	14		
Etanole bağlı	3		
PBS	2		
Komplikasyonlar:		-	-
Asit varlığı	25		
ÖVK (Özefagus varis kanaması)	7		
HEP (Hepatik ensefalopati)	5		
SAE (Spontan asit enfeksiyonu)	6		
HRS (Hepatorenal sendrom)	1		
NVK (Nonvarisiel kanama)	1		

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna dahil hastalar yaş ve cinsiyet açısından uyumluydu. Hastalar etyolojileri, hastalık evreleri ve mevcut komplikasyonları açısından gruplandırıldı. Hasta grubu etyolojik açıdan değerlendirildiğinde viral etyolojiye sahip hastalar ve yapılan tetkik sonuçlarıyla kriptojenik olarak kabul edilen hastalar çoğunlukta idi (Bkz.tablo 4.1). Hasta ve kontrol gruplarından DKK yardımıyla hesaplanan vücut yağ yüzdesine göre obesitesi olan 8 hastanın hepsi kadındı. Bunların 4'ü hasta 4'ü ise kontrol grubuna dahildi.

Tablo 4.2 Obesler dışlandığında hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Katılımcıların klinik özellikleri	Kr. KC Hasta Grubu n:42	Kontrol grubu n:15	İstatistik hesaplama
	Ortalama değer	Ortalama değer	
Yaş	59,33	53,27	P = 0,217
Cinsiyet 34 Erkek / 23 Kadın	24E / 18K	10E / 5K	P=0,522
Child's A / B / C	15 / 16 / 11	-	-
Etyoloji:		-	-
Hepatit B	12		
Hepatit C	11		
Hepatit B+C	2		
Kriptojenik	13		
Etanole bağlı	3		
Bilier etyoloji	1		
Komplikasyonlar:		-	-
Asit varlığı	24		
ÖVK	7		
HEP	5		
SAE	5		

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılması.

	HASTA GRUBU (n=46) Ortalama (mean rank)*	KONTROL GRUBU (n=19) Ortalama (mean rank)*	p değeri	P
Glukoz, (mg/dL)	97,2	86,84	0,005	P<0,01
İnsülin, (mcU/mL)	15,72 (%37,33)*	6,95 (%22,53)*	0,004	P<0,01
C peptid, (ng/mL)	3,36	2,40	0,001	P<0,01
Glukoz/insülin,(mg/dL)/(mu/mL)	9,90	12,7	0,008	P<0,01
Glukoz/insülin<6 (%)	15 kişi (%32,6)	1 kişi (%5,26)		
HOMA	2,46	1,59	0,002	P<0,01
HOMA-IR>2,7 (%)	21 Kişi (%45,6)	2 Kişi (%10,5)		
QUICKi	0,333	0,355	0,002	P<0,01
QUICKi<0,32 (%)	21 Kişi (%45,6)	2 Kişi (%10,5)		
HOMA-B	205 (%35,37)*	120 (%27,26)*	0,116	(AD)
Resistin, (ng/mL)	20,8	19,4	0,037	P<0,05
HsCRP, (mg/L)	15,59 (%36,27)*	2,72 (%25,08)*	0,030	P<0,05
Vücut yağ oranı, (%)	% 29,84	% 33,13	0,125	(AD)
Biceps, (mm)	10,59	13,18	0,017	P<0,05
Triceps, (mm)	15,39	19,05	0,119	(AD)
Suprailiak, (mm)	16,74	20,89	0,180	(AD)
Subscapular, (mm)	15,94	19,79	0,014	P<0,05
Triceps+scapular,(mm)	31,02	38,84	0,025	P<0,05
T.KOLL, (mg/dL)	119	175	0,001	P<0,01
LDL, (mg/dL)	66 (26,25)*	109 (49,34)*	0,0001	P<0,001
HDL, (mg/dL)	30,33	39,47	0,076	(AD)
TG, (mg/dL)	76,33 (%28,6)*	108 (%41,6)*	0,011	P<0,05
AST, (U/L)	63	54,6	P<0,001	P<0,001
ALT, (U/L)	39	20	P<0,001	P<0,001
T.BİL, (mg/dL)	1,99	0,51	P<0,001	P<0,001
PLT, (x10-3/mcL)	109000	243000	P<0,001	P<0,001
Albumin, (g/dL)	3,154	4,605	P<0,001	P<0,001
Sedimantasyon, (mm/hr)	20,5	8	P<0,001	P<0,001
CRP, (mg/dL)	0,9	0,3	0,006	P<0,01
PT, (sn)	14,4	10,8	P<0,001	P<0,001
Lökosit sayısı, (x10-3/mcL)	5500	7400	P<0,001	P<0,001

(*) Normal dağılım göstermeyen parametreler ek olarak mean rank değerleriyle verilmiştir.

(AD) Anlamli değil

Vücut total yağ oranı açısından farklılık göstermeyen iki grup karşılaştırıldığında İD'ni yansıtan tüm parametrelerin hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi. HOMA indeksi 2,7 nin üzerinde olup İD olduğu kabul edilen hastalar, hasta grubunun % 45,6'sını oluşturuyordu, bu oran kontrol grubundan oldukça fazlaydı (% 10,5). İnflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilen hsCRP, resistin, sedimantasyon ve CRP değerleri yine hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Kan lipid düzeyleri ise hasta grubunda HDL dışında anlamlı olarak düşük saptandı. SAE'nu olan hastalar dışlanıp akut faz reaktanları tekrar değerlendirildiğinde hasta ve kontrol gruplarında resistin ve hsCRP ($p=0,07$)'nin anlamlı olmadığı, sedimantasyon ve CRP' nin ise halen anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Yine SAE'nu olan hastalar dışlandığında HOMA indeksine göre İD olanlarda resistin ile anlamlı ilişki yoktu.

Tablo 4.4 Hasta ve kontrol grubundan vücut yağ yüzdesine göre obesitesi olan hastalar dışlandıgında değişkenlerin karşılaştırılması.

	HASTA GRUBU Ortalama (mean rank)* N=42	KONTROL GRUBU Ortalama (mean rank)* N=15	p değeri	P
Glukoz, (mg/dL)	96,26	87,60	0,036	P<0,05
İnsülin, (mcU/mL)	15,73	6,76	0,013	P<0,05
C peptid, (ng/mL)	4,39	2,35	0,003	P<0,05
Glukoz/insülin,(mg/dL)/(mu/mL)	11,52	20,18	0,017	P<0,01
HOMA	3,74	1,50	0,006	P<0,05
QUICKi	0,33	0,38	0,003	P<0,05
HOMA-B	207	114	0,111	AD
Rezistin(ng/ml)	20,87(31,5)	17,24(22)	0,055	P=0,05
HsCRP, (mg/L)	16,5	2,7	0,029	P<0,05
Vücut yağ oranı, (%)	28,56	30,5	0,357	AD
Biceps, (mm)	9,75	12,53	0,031	P<0,05
Triceps, (mm)	14,38	16,33	0,300	AD
Suprailiak, (mm)	15,53	19,33	0,026	P<0,05
Subscapular, (mm)	14,55	18,00	0,023	P<0,05
Triceps+scapular,(mm)	28,60	34,33	0,059	AD
T.KOLL, (mg/dL)	114	171	P<0,001	P<0,001
LDL, (mg/dL)	65,39	106	P<0,001	P<0,001
HDL, (mg/dL)	35	44	0,028	P<0,05
TG, (mg/dL)	72	102	0,003	P<0,05
AST, (U/L)	56	21	P<0,001	P<0,001
ALT, (U/L)	55	22	P<0,001	P<0,001
T.BİL, (mg/dL)	2,10	0,51	P<0,001	P<0,001
PLT, (x10-3/mcL)	109	236	P<0,001	P<0,001
Albumin, (g/dL)	3,08	4,63	P<0,001	P<0,001
Sedimantasyon, (mm/hr)	25	10	P<0,001	P<0,001
CRP, (mg/dL)	1,46	0,46	P=0,002	P<0,01
PT, (sn)	15,3	10,7	P<0,001	P<0,001
Lökosit sayısı, (x10-3/mcL)	5400	7100	P<0,001	P<0,001

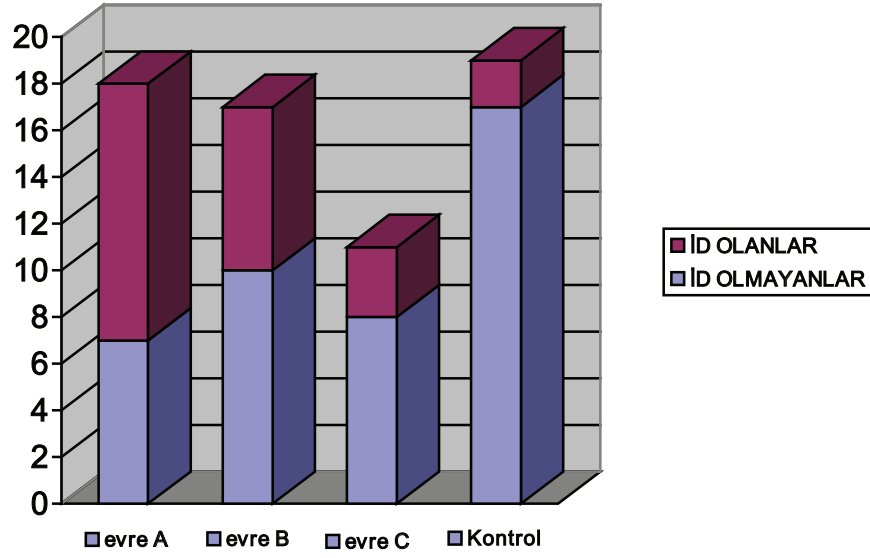
(*) Normal dağılım göstermeyen parametreler ek olarak mean rank değerleriyle verilmiştir

(AD) Anlamli değil

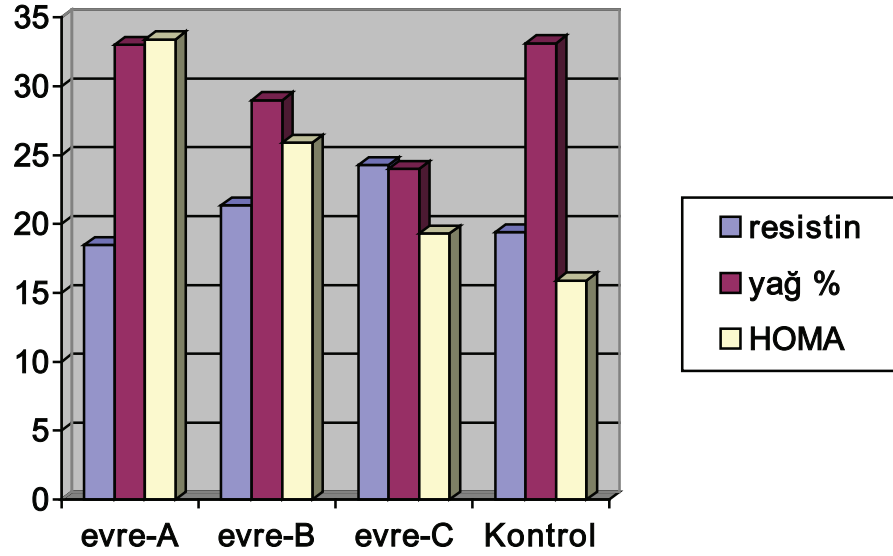
Obez hastalar gruplardan çıkarılıp hesap yapıldığında resistin istatistiksel anlamını yitirdiği ($p=0,055$) ancak İD parametrelerinde istatistiksel değişiklik olmadığı gözlemlendi.

Tablo 4.5 Hasta grubunda hastalık evresine göre değişkenlerin karşılaştırılması

	CHİLD-PUGH EVRE- A n:18 Ortalama (mean rank)*	CHİLD-PUGH EVRE- B n:17 Ortalama (mean rank)*	CHİLD-PUGH EVRE -C n:11 Ortalama (mean rank)*	p değeri	SUBGRUP ANALİZİ
Resistin	18,4	21,3	24,2	$p=0,007$	A/C=0,002 A/B=0,071 B/C=0,105
Yağ % si	%33	%29	%24	$P=0,005$	A/C=0,005 A/B=0,240 B/C=0,065
HOMA	4,45	3,54	2,93	$p=0,447$	AD
HOMA>2,7 21 hasta	11 hasta(%61)	7 hasta(%41)	3 hasta(%27)		
QUİKİ	0,32	0,33	0,34	$p=0,305$	AD
AKG	98,17	93,35	101,55	0,435	AD
İnsülin	18,2	16	11	$P=0,335$	AD
C- Peptit	3,57	3,07	3,59	$P=0,930$	AD
Glukoz / insülin oranı	21,03	22,41	29,23	$P=0,256$	AD
B hücre % si	149,5	165,6	105,5	$P=0,051$	AD
HsCRP	11,4	19,8	15,9	$P=0,196$	AD
Triceps	18,56	13,94	12,47	$P=0,026$	A/C=0,038 A/B =0,085 B/C =0,816
Triceps+scapula	18 (%39)*	17 (%36)*	11 (%27)*	$P=0,001$	A/B=0,03 A/C=0,02 B/C=0,888
Albumin	3,778	2,959	2,436	0,001	$P=0,001$
Kolesterol	130,44	117,35	103,18	0,210	AD
LDL	70,76	65,53	61,15	0,935	AD
HDL	43,78	38,25	23,82	0,12	AD
TG	84,11	70,35	75,10	0,143	AD
LÖKOSİT	4500	5500	7500	0,146	AD
AFP	5,2822	5,5971	16,0864	0,362	AD
CA19,9	17,7639	23,9676	47,0064	0,836	AD
PT	12,5	14,9	19,3	0,001	$P=0,001$



Şekil 5.1 Hasta ve kontrol grubunda HOMA indeksine göre İD mevcut hastaların sayısal olarak gösterilmesi



Şekil 5.2 Hastalık evrelerine göre resistin, yağ % ve HOMA indeks değerlerindeki değişimlerin gösterimi (HOMA indeksi değerleri demonstratif olması açısından her grup 10 katsayısıyla çarpılarak şematize edilmiştir.)

Tablo 4.6 Hasta grubundan vücut yağ yüzdesine göre obesitesi olan hastalar dışlandığında evrelere göre parametrelerin değerlendirilmesi.

	CHİLD-PUGH EVRE- A n:15 ortalama (mean rank)*	CHİLD-PUGH EVRE- B n:16 ortalama (mean rank)*	CHİLD-PUGH EVRE –C n:11 ortalama (mean rank)*	p değeri	SUBGRUP ANALİZİ
Resistin	17,8(14,7)*	21,3(22,16)*	24,2(29,77)*	0,007	A/ C ye P<0,05
Yağ % si	% 30,9	% 29,2	% 24,3	0,366	AD
HOMA	4,57 (21)*	3,50 (22)*	2,93 (18)*	0,601	AD
HOMA >2,7 n=19	8 hasta	6 hasta	3 hasta		
QUİKİ	0,3209	0,3329	0,3487	0,400	AD
AKG	107,01	99,88	111,62	0,306	AD
İnsülin	18,7 (21)*	16,1 (22)*	11 (17)*	0,466	AD
C- Peptit	4,2020	4,7331	4,1822	0,952	AD
Glukoz / insülin oranı	10,5	9,4	15,7	0,343	AD
HOMA-B	205 (22)*	286 (24)*	97 (13)*	0,040	B / C ye P<0,05
HsCRP	13,3	20,1	15,9	0,476	AD
Triceps	16,93	13,31	12,47	0,106	AD
Triceps+scapula	35,40	24,94	24,64	0,002	P<0,01
Albumin	3,733	2,919	2,436	0,001	P<0,001
Kolesterol	122	115	103	0,462	AD
LDL	87,81	82,40	75,20	0,846	AD
HDL	39,33	38,62	23,82	0,034	P<0,05
TG	80,60	65,12	72,82	0,137	AD
LOKOSİT	4300	5100	7300	0,123	AD
AFP	5,8	4,8	16,0	0,670	AD
CA19,9	13,4	22,7	47,0	0,749	AD
PT	12,727	15,150	19,355	P<0,001	P<0,001

(*)Normal dağılım göstermeyen parametreler ek olarak mean rank değerleriyle verilmiştir.

Hastalık şiddet ve prognozunu belirlemede kullanılan Child Pugh evrelemesi dikkate alındığında resistin ($P<0,01$) ve total yağ oranının ($P<0,01$) anlamlı fark gösterdiği saptandı.

Evre ilerledikçe total yağ oranında azalma izlenmiş olup Child Pugh evre A ve C arasında bu fark istatistiksel olarak anlam bulmuştur ($P<0,01$). Bunun tersine evre artıkça resistin değerlerinde artış gözlenmiş olup istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($P<0,01$). İD belirteçleri açısından hastalık evreleri arasında farklılık saptanmadı.

Tablo 4.7 Hasta grubunda resistin ve HOMA'nın diğer parametrelerle korelasyonu

	RESİSTİN	HOMA
Yaş	p=0,545	p=0,614
Cinsiyet (E/K)	p=0,466	p=0,502
Kriptojenik (n= 14)	p=0,110	p=0,750
HBV (n=13)	p=0,200	p=0,200
HCV (n= 12)	p=0,175	P=0,05
Asit +/- (25/21)	P=0,079	p=-0,760
ÖVK (n=7)	p=0,200	p=0,049
SAE (n=6)	p=0,175	p=0,696
HEP (n=5)	p=0,047	p=0,835
Komp +/- (18/38)	p=0,312	P=0,551
Sedim	P=0,278	P=0,761
CRP	P=0,038	P=0,768
Albümin	-P=0,005	P=0,015
CPEPTİD	P=0,058	P<0,001
İnsülin	P<0,001	P<0,001
Glukoz/ İnsülin	P=0,08	-P<0,001
QİKİ	P=0,952	P<0,001
HOMA	P=0,743	-
Resistin	-	p=0,865
Yağ%	P=0,158	p=0,555
KOLL	P=0,039*	0,111
TG	P=0,117	0,341
LDL	P=0,065	0,419
HDL	P=0,195	0,337
Beyaz küre	P=0,015	0,656
HSCRIP	P=0,066	p=0,530
PT	P=0,031	P=0,05

Hasta grubunda herhangi bir komplikasyona sahip hastalar komplikasyonsuz hastalarla ve asitli hastalar asitsiz olanlarla karşılaştırıldığında resistin düzeylerinde anlamlı fark olmadığı, ancak HEP komplikasyonu bulunan hastalarda resistinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Ayrıca total kolesterol düzeyleri ile de resistinin korele olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Resistinin açlık insülin düzeyi ($p<0,001$) dışında İD belirteçleriyle anlamlı ilişkisi yoktu.

Tablo 4.8 Hasta grubundan obesitesi olan hastalar dışlandığında resistin ve HOMA'nın diğer parametrelerle korelasyonu.

	RESİSTİN	HOMA
YAŞ	P=0,603	0,996
HOMA-B	P=0,665	P<0,001
CİNSİYET(E/K)	P=0,217	P=0,115
ETYOLOJİ	P=0,502	P=0,873
GLU/İNSÜLİN	P=0,724	- P<0,001
QUICKI	P=0,825	- P<0,001
HOMA	P=0,620	-
HSCRIP	P=0,148	P=0,822
Asit + (n=24)	P=0,042	P=0,121
Komplikasyonlar	P=0,345	P=0,873
Komp +/- (17/38)	P=0,235	P=0,505
KOLL	P=0,394	P=0,111
TG	P=0,378	P=0,341
LDL	P=0,315	P=0,574
HDL	P=0,504	P=0,166
Yağ%	P=0,149	P=0,869
Rezistin	-	P=0,894
Beyaz küre	P=0,083	p=0,107
İnsülin	P=0,594	P<0,001
TRİSCAPULA	P=-0,024	P=0,200
TRİCEPS	P=-0,091	P=0,830
C-PEPTİT	P=0,175	P=0,003

Tablo 4.9 HOMA ve glukoz/insülin oranlarına göre İD olduğu kabul edilen hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi.

	HOMA 2,7 üzerinde olan (n=21 hasta)	Glukoz/insülin oranı 6'nın altında olan (n=15 hasta)
RESİSTİN	P=0,628	0,549
HsCRP	P=0,522	0,405

Tablo 4.10 Hasta ve kontrol grubundan obezitesi olan hastalar dışlandığında İD olduğu kabul edilen hastalarda parametrelerin değerlendirilmesi.

	HOMA 2,7 üzerinde (N= 17)	Glukoz/insülin oranı 6>olan (N=13)
RESİSTİN	P=0,505	P=1
HsCRP	P=0,888	P=0,531

Hasta ve kontrol grubundan obesler dışlandığında insülin direncini yansıtan HOMA indeksi 2,7 nin üzerinde olan hastalarda rezistin düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmadı. Yine bu hastalarda rezistin ile HsCRP arasında da anlamlı bağlantı yoktu.

Tablo 4.11 Vücut kompozisyonuna göre parametrelerin değerlendirilmesi

	Resistin Ortalama	HOMA ortalama	HOMA >2,7 Hasta sayısı	HsCRP ortalama	Yağ yüzdesi Ortalama
Normal kilolu (n=17) Yağ % : K %32'nin altında E %25'in altında	21,08	2,57	8	11,582	%21
Fazla kilolu (n=25) Yağ % : K %32-41 arasında E %26-37 arasında	20,2	4,08	10	20,011	%33
Obes(n=4) Yağ%: K: %42'nin üzerinde E:%38'in üzerinde	21,4	3,93	4	5,100	%43
P değeri	P = 0,655	P = 0,527		P=0,210	P<0,001

Hasta grubu 17'si normal kilolu, 25'i fazla kilolu ve 4'ü obesleri içerecek şekilde 3 gruba ayrıldığında, resistin ve HOMA düzeyleri için gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi. Bununla birlikte kontrol grubu da yağ oranlarına göre 4'ü normal kilolu, 11'i fazla kilolu ve 4'ü obesleri içerecek şekilde 3 gruba ayrıldığında, gruplar arası resistin, hsCRP ve HOMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubuna dahil 19 hasta kendi arasında değerlendirildiğinde; BKİ değerinin HOMA indeksi ile pozitif ($p<0,01$), QUIKI ile ise negatif korele olduğu ($p<0,02$) ancak resistin ve hsCRP değerleriyle ilişkili olmadığı aynı zamanda yine kontrol grubunda resistinin, HOMA ve QUICKI ile ilişkili olmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA

Çeşitli hastalıkların oluşumunda yağ dokudan salınan adipositokinlerin etken oldukları düşünülmektedir. Adipositokinlerin vasküler fonksiyon, bağışıklık düzenlenmesi ve adiposit metabolizması üzerindeki etkileri, bunları metabolik sendrom, obezite, İD ve hipertansiyon patogeneğinde kilit oyuncular yapmaktadır. (74).

Endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi adipositokinler İD'ni azaltan, TNF- α , İL -6 ve resistin ise İD'ni indükleyen adipositokinler olarak bilinmektedirler (75).

Resistinin insanda İD üzerindeki etkisi ve olası diğer fizyolojik etkileri halen tartışmalıdır. Resistin ismi "resistance to insulin" teriminden köken almaktadır. Adipositlerde salgılanan bu protein, İD'ne ve adipozitlerde yağ depolanmasına neden olmaktadır (76). Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden salınmadığı (77) daha çok yağ dokuyu süzen enflamatuvar hücrelerden kaynaklandığı tartışılmaktadır (78). Adipoz dokudaki inflamasyonun mu İD'ne yol açtığı yoksa İD'nin kendisinin mi adipoz doku inflamasyonuna neden olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Farelerde oluşturulan obezite modellerinde artmış adipositokin ekspresyonu, adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu ve İD arasında bir bağlantı olduğunu ortaya konulmuştur (79). Adipoz dokuda artan makrofaj infiltrasyonu ve sitokin salınımı sonucunda sürekli ilerlemeye devam eden bir inflamatuvar sürecin başladığı düşünülmektedir (80).

Resistin aynı zamanda inflamasyonda da artış göstermektedir (5). İnflamasyonun yoğun olarak gözlemlendiği siroz hastalarında resistinin İD üzerine olası etkisinin değerlendirilmesi çok daha karmaşıktır.

Siroz hastalarında İD üzerine yapılan kısıtlı sayıda çalışmada hasta ve çalışma grubundaki bireylerin BKİ değerleri karşılaştırılmış ve buna göre istatistiksel çalışmalar yapılmış, ancak İD'ni doğrudan etkilediği bilinen obesitesi olan hastalar hakkında yeterli bilgi verilmemiştir. Bununla birlikte vücut ağırlığı ölçümüne dayanan BKİ değerlendirmesinin asidi olan hastalarda obesiteyi ve vücut yağ oranını yansıtmaması beklenemez.

Sirotik hastalarda yapılan çalışmalarda İD'ni etkileyen ilaç kullanımını hakkında kortikosteroid tedavisi dışında bilgi verilmemiş olup, ÖVK profilaksisi amacıyla kullanılan beta bloker tedavinin İD'ni saptamaya yönelik çalışmaların sonuçlarını olumsuz etkileyeceği göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konudur. Beta-blokerlerin glukoz metabolizması dengesini bozdukları bilinmektedir (81). Gerçekten de selektif olmayan ve intrensek semptomimetik aktivitesi bulunmayan bir beta-bloker olan propranolol, İD'ni arttıran, trigliserid düzeylerini yükselten bir antihipertansiftir.

Bu açılardan bakıldığında çalışmamız, siroz hastalarında glukoz metabolizması ve İD üzerine yapılan çalışmalar içinde yaş, cinsiyet, hastalık evresi gibi özellikler dışında İD'ni etkileyecek ilaç kullanımının ve obesitenin dışlandığı bir çalışma olarak öne çıkmaktadır.

Glukoz intoleransı sirozlu hastalarda sık rastlanan bir durum olmakla birlikte temel mekanizma halen net değildir. Sirotik hastalarda yapılan bir çalışmada İD'ni saptamada altın standart kabul edilen HECT yöntemiyle insülin duyarlılığında bir azalma olduğu gösterilmiştir (82). Sirotik hastalarda glukoz üretimindeki artıştan çok, kronik hiperinsülineminin insülin duyarlılığındaki azalmanın nedeni olduğu ileri sürülmektedir. KC transplantasyonu yapılan sirotik hastalarda transplantasyon sonrası 6. ayda yapılan tetkiklerde transplantasyon öncesi tetkiklere göre glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında düzelme saptanmıştır. Bu durum kronik hiperinsülineminin düzelmesine bağlanmıştır. Hiperinsülinemideki bu düzelme kas dokusundaki glikojen sentezinde nonoksidatif glukoz kullanımındaki artışa bağlanmıştır. Bir başka deyişle insülin aracılı periferik glukoz kullanımında düzelme olmuştur (27). Sirotik hastalarda yapılan başka bir çalışmada oral glukoz yüklemesi sonrası hem periferik dokularda insüline bağımlı glukoz alımının azaldığı hem de intestinal sistemden karaciğere glukoz alımında azalma olduğunu gösterilmiştir. Bu durum sirozlu hastalardaki periferik ve hepatik düzeylerde mevcut olan İD ile açıklanabilir. Aynı çalışmada sirotik hastalarda İD gelişiminde reseptör ve postreseptör düzeyindeki direnç mekanizmalarının etkin olduğunu bildirilmiştir (83).

Sirotik hastalarda İD'nin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da İD'nin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden açlık insülini ($p<0.01$),

glukoz/insülin oranı ($p<0.01$), HOMA ($p<0.01$) ve QUICKI ($-p<0.01$) değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Siroz hastalarını metabolik olarak değerlendirirken gözardı edilen bir diğer konuda hastalık evresi arttıkça protein enerji malnütrusyonuna bağlı olarak hastalarda meydana gelen yağ ve kas doku kaybıdır. KC sirozu vücut kas ağırlığı ve yağ kitlesinde azalmanın yanı sıra istirahat enerji tüketimi ve yağ oksidasyon hızında artışın izlendiği katabolik bir hastalıktır (82). Diyetle yetersiz alım, yakıt kaynaklarının kullanımındaki bozulma bu grup hastalardaki malnutrisyonun primer nedenleridir. Sirozlu hastalarda malnütrisyon survi üzerinde negatif bir etki göstermektedir (84). Sirozda protein enerji malnutrisyonu (PEM) siktir ve siroz PEM'in en iyi örneklerinden biridir. Hastalık ilerledikçe yağ ve kas dokusundaki kaybın glukoz metabolizmasını etkileyeceği unutulmamalıdır. Hastalık evrelerine göre parametrelerin karşılaştırılmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda hastalık evresi ilerledikçe vücut yağ yüzdesinde azalma olduğu saptandı (Child-Pugh evre-A yağ yüzdesi: % 33, evre-B: % 29, evre-C: % 24). Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$). HOMA'nın hastalık evresi ilerledikçe vücut yağ yüzdesindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gözlemlendi (Child-Pugh evre-A HOMA: 4.45, evre-B: 3.54 ve evre-C: 2.93). Ancak HOMA indeksindeki bu paralellik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.555$). Hasta grubunda İD göstergesi olarak kabul edilen HOMA indeksi ortalamaları her üç evrede de 2.7 nin üzerinde saptanmıştır. Ayrıca gruplardan obesitesi olanlar dışlandığında yine tüm evrelerde HOMA ortalamalarının 2.7 değerinin üstünde olması (Child-Pugh evre-A HOMA: 4,57, evre-B: 3,50 ve evre-C: 2,93), siroz hastalarında obesiteden bağımsız olarak İD'nin mevcudiyetini göstermektedir.

Doku spesifik insülin reseptörlerinin yok edildiği fare çalışmalarından elde edilen veriler tip 2 diyabet oluşumu sürecinde kas, yağ ve KC gibi dokuların yanı sıra beta hücresindeki insülin reseptörlerindeki direncin de patogeneze etkili olduğunu göstermiştir (85). Çalışmamızda hasta grubunda evrelere göre beta hücre yüzdeleri Child Pugh evre A'da % 149.5, evre-B'de % 165.6, evre-C'de % 105,5 hesaplanmıştır ($P=0,05$). Child Pugh evre C hastalarda gözlenen İD oranındaki azalma bu hastalarda gözlenen pankreas beta hücre yüzdesindeki azalmaya ikincil hiperinsülineminin gerilemesine bağlı olabilir (evrelere göre ortalama insülin

değerleri; Child Pugh evre A: 18,2 mU/ml, evre-B: 16 mU/ml, evre-C: 11 mU/ml). Tüm bu sonuçlar Kr. KC hasta grubunda İD ve DM gelişiminde hiperinsülineminin katkısının önemini ortaya koymaktadır.

Sirotik hastalarda etyoloji HCV olduğunda DM gelişim riski diğer etyolojilere göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda siroz etyolojisi ile HOMA indeksi arasındaki korelasyon incelendiğinde, diğer etyolojilerde anlamlı korelasyon yok iken HCV etyolojili hasta grubunda HOMA indeksi ile korelasyonun $p=0,05$ saptanması dikkat çekiciydi.

Kr. KC hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının KC hastalığındaki İD'ne katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Daha önce yapılan iki çalışma resistinle İD arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmişken (5, 10) diğer bir çalışmada (11) anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Bahr ve ark. (11) sirotik hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif resistin seviyelerinde azalma olmaksızın insülin rezistansında belirgin azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada resistinin proinflamatuvar durum belirteçleri ve hepatik glukoz metabolizmasıyla korele olduğu, öte yandan resistinin İD ile ilişkisiz olduğu sonucuna varmıştır. Resistin düzeyindeki artışın hastalığın doğasında olan kronik inflamatuvar sürece sekonder sitokin salınımının sonucu geliştiğini ve İD gelişiminde esas faktör olmayabileceğini düşünmüşlerdir.

Kakizaki ve ark. (10)'nın sirozlu hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada resistin düzeylerinin HOMA ile pozitif, QUICKI ile negatif korele bulduklarını belirtmişlerdir. Ancak çalışma incelendiğinde bu sonucun sirozlu hastaları temsil etmediği, hem kontrol hem de hasta gruplarına dahil olan hastaların total olarak değerlendirilmesi sonucunda bu veriye ulaşıldıkları anlaşılmaktadır. Hasta grubundaki HOMA indeksi ile resistin korelasyonuna bakıldığında aslında anlamlı ilişki kurulamadığı gözlenmektedir.

Yağmur ve ark. (5)'i siroz hastalarını 6 yıl takip ettikleri prospektif çalışmada resistin ve İD arasında anlamlı ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmanın da sonuçlarını incelediğinde hastalık evresi arttıkça bizim verilerimizdeki

gibi HOMA indeksinde azalma olduğu, HOMA ve resistin arasında pozitif korelasyon olmadığı görülmektedir. Bahsi geçen çalışmada aslında resistinle İD arasında negatif bir korelasyon ($r=-0.29$, $p=0,008$) söz konusudur. Resistindeki anlamlı artış HOMA değerindeki azalma ile koreledir, bir başka deyişle resistin İD ile değil insülin duyarlılığı ile koreledir.

Plazma resistin seviyeleri bahsi geçen üç çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da siroz hastalığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Siroz hastalığının evresi arttıkça resistin seviyesinde de ($p=0,007$) artış gözlenmiştir (Child-Pugh evre-A ortalama 18,48 ng/mL, evre- B de 21.34 ng/mL ve evre-C de 24.28 ng/mL). Child Pugh evre A ve C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) düzeydedir. Hasta grubunda HOMA indeksine göre İD olduğu kabul hastalarda resistin düzeyleri ile İD arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı zamanda İD'nin en yoğun olduğu Child Pugh evre A'da (%62) resistin seviyesi en düşük düzeydeydi (evre-A: 18.48 ng/ml, evre-B: 21.34 ng/ml, evre-C: 24.28 ng/ml).

Çalışmamızda resistin düzeyinin yaş ve cinsiyet açısından fark göstermediğini saptadık. Resistinin inflamasyon ile ilişkisini değerlendirdiğimizde inflamasyon belirteçleri olarak kullanılan akut faz reaktanlarından sedimantasyon ($p<0,001$), CRP ($p<0,01$), hsCRP ($p<0,05$) değerlerinin hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda ÖVK, SAE, HEP gibi akut faz yanıtını etkileyecek siroz komplikasyonu bulunan hastaların mevcudiyeti bu konuda yorum yapmamızı kısıtlamaktadır. Utzschneider ve ark. (86) 177 nondiyabetik metabolik sendromlu hastada yaptıkları çalışmada resistin düzeyinin BKİ ve subcutan yağ dokusuyla ilişkili ancak intraabdominal yağ ve İD ile bağlantısının olmadığını, resistinin metabolik etkisinden daha çok inflamatuvar bir rol aldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da resistin ile CRP arasında anlamlı korelasyon olduğu ($p=0,038$) saptanmıştır.

Yağmur ve ark. (5) sirotik hastalarda bazal resistin seviyesi yüksek olan hastalarda 6 yıllık takip sonrasında ölüm oranının daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Aynı çalışmada asit varlığı, özafagus varisi varlığı ve HEP gibi dekompanzasyon bulguları olan hastalarda resistin konsantrasyonu da anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda resistin düzeyi hastalık evresi ilerledikçe

artış göstermekte aynı zamanda KC sentez fonksiyonunun göstergesi olan albumin değeri ile belirgin olarak negatif korelasyon, PT değeriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bizim hasta popülasyonumuz komplikasyonların değerlendirilmesi açısından sayısal olarak daha kısıtlı olmakla birlikte HEP' i olan hastalarda anlamlı farklılık saptadık ($p<0,05$). Obez hastalar dışlandığında ise asidi olan ve ÖVK'lı hastalarda anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Tüm bu sonuçlar bu sitokinin Kr. KC hastalığında prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak siroz hastalarında değişik mekanizmalarla ortaya çıkan hiperinsülineminin İD gelişimine neden olarak yeni gelişecek DM riskini arttırdığını ancak eşlik eden resistin artışının İD'ne katkısının olmadığını, resistindeki bu artışın KC yetmezliğine ikincil olası klirens azalmasından kaynaklanabileceği ya da hastalıktan kaynaklanan inflamasyona ikincil olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda siroz tanısı olan 46 kişilik hasta grubu, 19 kişilik sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

1. Siroz hastaları üzerine yapılan metabolizma çalışmalarında vücut kompozisyonun belirlenmesi kritik öneme sahip olmasına rağmen klinik çalışmalarda sıklıkla ihmal edilmekte ve verileri yorumlanmasında neden olabileceği olumsuzluklar göz ardı edilmektedir. Sirozlu hastalarda yapılacak glukoz metabolizma çalışmalarında vücut kompozisyonu belirleyen yöntemlere yer verilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.
2. Siroz hastalığı grubunda İD belirteçleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu durum bu grup hastalarda artmış DM riskinin İD'ne ikincil olabileceğinin göstergesidir.
3. Hasta grubunda resistin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte hastalık evresi arttıkça resistin seviyesinin de artış göstermesi, KC sentez fonksiyonunun göstergeleri olan albumin değeriyle negatif, PT değeriyle pozitif korelasyon göstermesi ve daha önce yapılan çalışmalarda uzun dönem takip sonrası resistin seviyesi başlangıçta yüksek olanlarda mortalitenin daha fazla gözlenmesi sirozda resistinin prognostik faktör olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.
4. Literatür ve çalışmamız sonuçları birlikte değerlendirildiğinde siroz hastalığı olanlarda resistinin; yaş, cinsiyet ve etyolojik subgruplar açısından anlamlı fark göstermediği, DM gelişiminde İD üzerinden bir katkısı olmadığını düşünmekteyiz. Siroz hastalarında gözlenen resistin artışı KC yetmezliğine ikincil sitokinin hepatik klirensinde bir azalmaya bağlı olabileceği düşünülebilir. Bununla birlikte resistinin siroz hastalarındaki olası metabolik rolünün saptanması için iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Petrides VC, Matthew D, Vogt C et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 19 (3): 616-27.
2. Bianchi G, Marhesini G, Zoli M et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 20: 119-25.
3. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2005; 54: 1003-1008.
4. Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non insulin dependent diabetes mellitus the relationship between hepatic and extrahepatic and insulin resistance and obesity. *Metabolism*. 1987; 36: 1091-5.
5. Eray Y, Christian T, Axel MG et al. Resistin Serum Levels Are Associated with Insulin Resistance, Disease Severity, Clinical Complications, and Prognosis in Patients with Chronic Liver Diseases. *Am J of Gastroenterol*. 2006; 101: 1244-1252.
6. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307-12.
7. Kristina MU and Steven EK. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clinic Endocrinol & Metabolism*. 1991; 12: 4753 -61.
8. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003; 46: 1594 -1603.
9. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002; 13 (1): 18-23.
10. Kakizaki S, Sohara N, Yamazaki Y et al. Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol and Hepatol*. 2008; 23 (1): 73- 77.
11. Bahr MJ, Johann O, Klaus HWB, Michael P et al. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291: 199–206.

12. Ahmet E. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2003; 56 (3): 179-188.
13. Cousin B, Munoz O, Andre M et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. FASEB J. 1999; 13 (2): 305 -12.
14. Iredale JP, Benyon RC, Pickering J et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis: Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. J Clin Invest 1998; 102: 538-549.
15. Issa R, Zhou X, Constandinou CM et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: Evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. Gastroenterology. 2004; 126 (7): 1795-808.
16. Zhou X, Hovell CJ, Pawley S et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -14 persists during early resolution of experimental liver fibrosis and might contribute to fibrolysis. Liver International. 2004; 24(5): 492 – 501.
17. Ramzi SC, Stanley LR, Vinay K. Basic Pathology, In: Jennifer Mitchell, editör. Karaciğer ve safra yolları, 5 th ed. İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri. 1995. s 523-530.
18. Ökten A. Türkiyede kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Güncel Gastroenteroloji. Eylül 2003: 187-91.
19. Faruk M. Klinik Gastroenteroloji, İç: Faruk M, editör. Karaciğer ve safra yolları hastalıkları. Bursa: Nobel ve Güneş Tıp kitapçevleri; 2005. s. 551-682.
20. Gülşen Ö. Karaciğer Sirozunun Patolojisi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu, Hepatobilier sistem ve pankreas hastalıkları sempozyum dizisi. Ocak 2002; 28: 97-100.
21. Pinto HC, Abrantes A, Esteves AV et al. Long term prognosis of patients with cirrhosis liver and upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 1989; 84: 1239- 1293.
22. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981; 1: 431–435.

23. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlerde Ihsak Modifiye Histolojik Aktivite Endeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. *The Turkish Journal of Pathology*. 2005; 21 (3-4): 58-61.
24. Alioğlu B, Özçay F, Özbek N. Karaciğer Transplantasyonu ve Pıhtılaşma, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2007; 27: 91-98.
25. Naunyn B. Der diabetes mellitus, In: Naunyn B, editör. 2 nd ed. Vienna: Holder. 1906. p. 128-139.
26. Allison MED, Wrcghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis C virüs infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol*. 1994; 21: 1135-1139.
27. Manuela M, Frida L, Olivero R. Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Cirrhosis Are Normalized After Liver Transplantation. *Hepatology*. 1999; 30 (3): 649-654.
28. Wong F, Logan A, Laurance B. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: Effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology*. 1996; 23: 414- 422.
29. Cavallo-Perin P, Cassador M, Bozzo C. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *The Am Soc for Clin Invest*. May 1985; 75: 1659-1665.
30. Spiess M, Heim M, Hemmings B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2008; 49: 429-440.
31. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003; 38: 50-56.
32. Paul TJ, Preeti JR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race: A case-control study. *The Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (2): 438- 441.
33. Elsammak M, Refai W, Elsayaf A et al. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21: 527- 534.
34. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res*. 2005; 33 (2): 145-150.

35. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. Jul 1997; 20: 1087- 1092.
36. Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension. *Hokkaido Journal of Medical Science*. 2000; 75: 9-14.
37. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J of Gastroenterol*. 2003; 98: 2064 - 2071.
38. Hui JM, Farrell GC, Bandara P et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression corrected. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1695-1704.
39. Albert L, Cristina H, Joan G and Rafael S. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2669 - 75.
40. Claudia OZ, Cynthia L, Ananda B and Nizar NZ. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: A prospective cross-sectional study. *Am J of Gastroenterol*. 2005; 100: 48- 55.
41. Kauffman PR, Castracane DV. Assessing insulin sensitivity. *Contemporary OB/GYN*. 2003; 48 (1): 30- 48.
42. Noto H, Raskin P. Hepatit C infeksiyonu ve diyabet. *The Journal of Diabetes and Its Complications Türkçe baskı*. 2006; 2 (2): 96-105.
43. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 416-23.
44. Romero-Gomez M, Del Mar VM, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128: 636-641.
45. Milan G, Granzotto M, Scarda A et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: Effect of weight loss. *Obes Res*. 2002; 10 (11): 1095-1103.

46. Berger A. Resistin: A new hormone that links obesity with type 2 diabetes. *BMJ*. 2001; 322 (7280): 193.
47. Michael WR, Silvana O, Philipp ES et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *The Am Soc for Cli Invest Res*. 2003; 111 (2): 225- 230.
48. Markku Laakso. How Good a Marker Is Insulin Level for Insulin Resistance? *Am J Epidemiology*. 1993; 137 (9): 959-965.
49. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2526-2539.
50. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237: 214 - 223.
51. Volpicelli G, Iannello S, Belfiore F. Controlled oral glucose tolerance test: Evaluation of insulin resistance with an insulin infusion algorithm that forces the OGTT glycaemic curve within the normal range. A feasibility study. *Clin Phys*. 1999; 19 (1): 32- 44.
52. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2402- 2410.
53. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978; 40: 497- 504.
54. Sobol W, Rössner S, Hinson B et al. Evaluation of a new magnetic resonance imaging method for quantitating adipose tissue areas. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1991; 15: 589 - 599.
55. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition. Traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46: 537- 556.
56. World Health Organisation (WHO) Expert Committee. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series Geneva. 1995; 854.

57. Gillum RF. Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J of Obes Relat metab Disord*. 1999; 23 (6): 556-63.
58. Cameron N, Getz B: Sex differences in the prevalence of obesity in rural African adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 775-782.
59. Durnin JVGA, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. Measurements on 481 men and women aged from 16-72 years. *Br J Nutr*. 1974; 32: 77-97.
60. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: Analysis of methods. National Academy of Sciences. 1961; 224-244.
61. Bray GA, Greenway FL, Molitch ME et al. Use of anthropometric measures to assess weight loss. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 769- 773.
62. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji el kitabı. İç: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Editör. Romatolojide Laboratuar tetkikleri. 1. Baskı. İzmir: Güven Kitapevi. 2003. s. 118.
63. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997; 349: 462-6.
64. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med*. 1999; 130: 933-937.
65. Mohammed AV, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196-4200.
66. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia*. 1999; 42: 1367-1374.

67. Ofei F, Hurel S, Newkirk J et al. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 881-885.
68. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286: 327-334.
69. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity c-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47 (3): 403-411.
70. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: A new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 314: 415-9.
71. Body fat percentages [online]. The American Council on Exercise. http://en.wikipedia.org/wiki/Body_fat_percentage [06/11/2009].
72. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412– 419.
73. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (7): 2402-10.
74. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med*, 2004, 350: 2362-2374.
75. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005; 307: 426-430.
76. Kershaw EE and Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (6): 2548–2556.
77. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R et al: Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians, *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5: 10.

78. Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells, *Vitam Horm*; 2006, 74: 443-477.
79. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259 (5091), 87–91.
80. Manisha C, Nicola A. Obezitenin metabolik komplikasyonları abartılmış mı yoksa inflamasyon var mı? *Journal of Diabetes and Its Complications* (Türkçe baskı). 2007; 3: 117-128.
81. Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens*.1985; 3: 297-306.
82. Müller MJ, Böker KHW, Selberg O. Metabolism of energy-yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1994; 72: 568-579.
83. Cousin B, Munoz O, Andre M et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J*. 1999; 13 (2): 305 -12.
84. Ahmet U, Medane S. Spesifik gastrointestinal sistem hastalıklarında beslenme. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2005; 9 (2): 145-155.
85. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001; 414: 799-806.
86. Utzschneider M, Carr DB, Tong J et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia*. 2005; 48 (11): 2330-3.