

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

KRONİK KARACİĞER HASTALARIMIZDA DİABETES MELLİTUS

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür YILMAZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR

Manisa, 2011

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT, Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR, Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY, Doç. Dr. Bilgin ÖZMEN, Doç. Dr. Ender ELLİDOKUZ, Doç. Dr. Timur PIRILDAR, Doç. Dr. Cengiz KIRMAZ, Doç. Dr. Gamze GÖKSEL ve Yard. Doç. Dr. Mine MİSKİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışman hocam Prof. Dr. Hakan YÜCEYAR'a asistanlık dönemimde olduğu gibi, tezimi hazırlama sürecinde vermiş olduğu bilimsel katkı ve manevi desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan Gastroenteroloji Bilim Dalı Uzmanlarından Uzm. Dr. Elmas KASAP'a ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan Uzm. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a ve Uzm. Dr. Özge YILMAZ'a; tez yazımı sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Aydın KALENDER ve Uzm. Dr. Ümit KÖSE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tüm iç hastalıkları hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen başta büyükbabam Prof. Dr. Şerafettin YILMAZ olmak üzere anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler...

Dr. Özgür YILMAZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------|
| ÖNSÖZ | ii |
| KISALTMALAR | v |
| I. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| II. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Kronik Karaciğer Hastalıkları..... | 3 |
| 2.1.1. Karaciğer Anatomi ve Fizyolojisi..... | 3 |
| 2.1.2. Kronik Hepatitler | 3 |
| 2.1.2.1. Etyolojik Sınıflama | 4 |
| 2.1.3. Kronik Viral Hepatitler | 4 |
| 2.1.3.1. Kronik Hepatit B | 4 |
| 2.1.3.2. Delta Hepatiti..... | 9 |
| 2.1.3.3. Kronik Hepatit C | 9 |
| 2.1.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı | 11 |
| 2.1.5. Karaciğer Sirozu | 13 |
| 2.1.5.1. Tanım | 13 |
| 2.1.5.2. Etyoloji..... | 13 |
| 2.1.5.3. Sirozun Sınıflaması | 13 |
| 2.1.5.4. Morfoloji..... | 15 |
| 2.1.5.5. Patogenez | 15 |
| 2.1.5.6. Klinik..... | 16 |
| 2.1.5.7. Fizik Bulgular | 17 |
| 2.1.5.8. Tanı | 18 |
| 2.1.5.9. Prognoz | 19 |
| 2.1.5.10. Komplikasyonlar | 21 |
| 2.1.6. Hepatosellüler Karsinom | 21 |
| 2.1.6.1. Epidemiyoloji | 21 |
| 2.1.6.2. Tanı | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2. Diabetes Mellitus | 23 |
| 2.2.1. Tanım..... | 23 |
| 2.2.3. Epidemiyoloji Ve Prevelans..... | 23 |
| 2.2.3. Tanı..... | 24 |
| 2.2.4. Sınıflama..... | 25 |
| 2.2.5. Tip 1 Diabetes Mellitus..... | 26 |
| 2.2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus..... | 26 |
| 2.2.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fiziopatolojisi | 27 |
| 2.2.6.2. İnsülin Direnci..... | 28 |
| 2.3. Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Diabetes Mellitus | 30 |
| 2.3.1. Epidemiyoloji Ve Etiyoloji | 32 |
| 2.3.1.1. Viral Hepatitler ve Hepatojenöz Diyabet | 33 |
| 2.3.1.2. Alkolik Karaciğer Hastalığı ve Hepatojenöz Diyabet | 34 |
| 2.3.1.3. Karaciğer Sirozu, Hepatosellüler Kanser ve Hepatojenöz Diyabet | 35 |
| 2.3.2. Hepatojenöz Diyabetin Patofizyolojisi | 36 |
| III. GEREÇ VE YÖNTEM | 38 |
| IV. BULGULAR | 39 |
| V. TARTIŞMA | 46 |
| VI. SONUÇ VE ÖNERİLER | 51 |
| ÖZET | 54 |
| ABSTRACT | 56 |
| KAYNAKLAR | 58 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| AASLD | American Association for the Study of Liver Diseases |
| ADA | Amerikan Diyabet Birliği |
| AKŞ | Açlık Kan Şekeri |
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| BAG | Bozulmuş Açlık Glukozu |
| BGT | Bozulmuş Glukoz Toleransı |
| DM | Diabetes Mellitus |
| EASD | Avrupa Diyabet Çalışma Birliği |
| GGT | Gama Glutamiltransferaz |
| GLUT | Glukoz Transporter |
| HBV | Hepatit B Virüs |
| HCC | Hepatosellüler kanser |
| HCV | Hepatit C Virüs |
| HDV | Hepatit D Virüs |
| HOMA | Homeostazis Model Assesment |
| IDF | Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| INR | International Normalized Ratio |
| IRS | İnsülin Reseptör Substrat |
| KKH | Kronik Karaciğer Hastalığı |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease |
| NAFLD | Non-alcoholic Fatty Liver Disease |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| OGTT | Oral Glukoz Tolerans Testi |
| PAI | Plazminojen Aktivatör İnhibitör |
| TNF | Tümör Nekrozis Faktör |
| TURDEP | Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi |
| WHO | World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü) |

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Sirozlu hastaların %96'sında glukoz intoleransı %30 kadarı da klinik olarak diyabetik olabilir (1). Metabolik sendroma eşlik eden diğer risk faktörleri (obezite ve hipertrigliseridemi) olmadan tip 2 diabetes mellitusun (DM) karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde bir risk faktörü olup olmadığı hala tartışma konusudur (2,3,4). Diğer taraftan sirozun bir komplikasyonu olarak gelişen diyabet "hepatojenöz diyabet" olarak bilinir ve American Diyabetes Association ve World Health Organization tarafından bağımsız spesifik bir oluş gibi kabul görmemektedir (5).

Karaciğer tokluk halinde glukojen depolaması, glukojenoliz ile glukoz üretmesi ve postabsorbatif dönemde glukoneogenez yapması nedeniyle; glukoz homeostazında oldukça önemli bir rol oynar. Glukoz homeostazında birçok hormon ve metabolik faktör yer alır. Fizyolojik koşullarda; hepatositler hepatik glukoz metabolizmasında temel hücrelerdir; bununla birlikte Kupffer hücreleri; endotelyal sinüzoidal hücreler ve hepatik stellat hücreler gibi non-parankimal hücrelerde insülin indirgenmesinde ve inflamatuvar proses boyunca sitokin salgılayarak hepatosit glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yardımcı olurlar (6,7,8). Glukoz homeostazında insülin anahtar role sahip olup insülin hareketlerindeki herhangi bir değişiklik glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açar. İnsülin reseptörleri sadece hepatosit yüzeylerinde değil ayrıca diğer karaciğer hücrelerinde de bulunmaktadır. Birçok hormon, sitokin ve diğer mediyatörler insülin sinyal kaskatında çeşitli düzeylerde etki ederek; insülin fonksiyonlarında bozukluğa ya da insülin rezistansına yol açabilir (9,10).

Karaciğer hastalığı varlığında, insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabet gibi düzensizlikler sonucu glukozun metabolik homeostazı bozulur (11,12). İnsülin direnci sadece kas dokusunda değil aynı zamanda yağ dokusunda da oluşabilir (12) ve bu hiperinsülinemi ile birlikte karaciğer hastalığında diyabetin önemli patofizyolojik nedenleri olarak görünmektedir (1,3,5,13,14,15,16). Buna ek olarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkol, hepatit C virüsü (HCV) ve hemokromatozis DM ile sıkça ilişkili

olduğundan, karaciğer hastalığının etiyolojisi DM insidansı açısından önemlidir (1,2,3,12).

Açlık serum glukoz seviyesi normal kalabildiği için hastalarda karaciğer sirozuyla kompanse DM subklinik olabilir. Böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamak gereklidir (17). Hepatojenöz diyabetin doğal geçmişi, mikroanjyopati ile daha az ilişkili olduğundan, kalıtsal tip 2 DM'den farklıdır. Bununla birlikte, sirozu ve diyabeti olan hastalarda mortal seyreden siroz komplikasyonları daha sık görülmektedir (2,4,17,18).

Sirotik hastada diyabetin tedavisi karaciğer hasarı ve oral hipoglisemik ilaçların hepatoksisitesi sebebiyle komplikedir. Bu nedenle hipoglisemi riski açısından, farmakolojik tedavi yakından takip edilmelidir (3,5,17,18).

Biz de çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı olan (kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser) olgularda açlık kan şekeri düzeylerine göre diabetes mellitus görülme sıklığının hastalığın etiyolojisi ve şiddetiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalıkları

2.1.1. Karaciğer Anatomi ve Fizyolojisi

Karaciğer, vücuttaki en büyük organ olup 1200 - 1500 gram ağırlığındadır. Anatomik olarak sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşan karaciğer başlıca dört ayrı yapı elemanından meydana gelir. Hepatositler, damarlar, safra boşaltım sistemi ve bağ dokusu (19). Karaciğerin kanlanması hem hepatic arter, hem de portal ven aracılığıyla olmaktadır. Portal ven barsak ve dalaktan venöz kan getirir. Karaciğer metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde geniş ölçüde rol oynar. Ayrıca, birçok temel fizyolojik olaylarda da merkezi bir rolü vardır .

Karaciğerin başlıca görevleri şöyle sıralanabilir:

- (1) Karbonhidrat, özellikle glukoz metabolizması
- (2) Aminoasit ve plazma proteinleri metabolizması,
- (3) Lipid ve lipoprotein sentezi,
- (4) Safra asid sentez ve sekresyonu,
- (5) Vitamin depolanması (B₁₂, A, D, E ve K)
- (6) Endojen ve eksojen bileşiklerin biyotransformasyonu, detoksifikasyonu ve ekskresyonu,
- (7) Hem ve safra pigmenti metabolizması,
- (8) Pıhtılaşma faktörlerinin sentezi,
- (9) Enterohepatik dolaşımla ilgili fonksiyonları
- (10) immün sistemle ilgili görevleri

2.1.2. Kronik Hepatitler

Kronik hepatit klinikopatolojik bir tanımlamadır; en az 6 ay süren çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve değişik derecelerde hepatic

inflamasyon ve nekrozla karakterize karaciğer hastalıklarını ifade etmektedir. İnflamasyonda baskın olan hücreler lenfositlerdir. Hafif formları ilerleme göstermez veya yavaş ilerlerken, daha şiddetli formlarında skarlaşma ve yapısal reorganizasyon görülebilir, progresyon göstererek sonunda siroza ilerleyebilir (20,21,22).

2.1.2.1. Etyolojik Sınıflama

Kronik hepatit nedenleri arasında viral enfeksiyonlar (B,C,D hepatitleri), otoimmün reaksiyonlar, ilaçlar ve toksinler yer alır. Bunların dışında kalan ve etyolojik bir neden bulunamayan kronik hepatitler ise kriptojenik olarak tanımlanmaktadır. Histolojik bulgulara dayanan kronik aktif hepatit, persistan hepatit ve kronik lobuler hepatit şeklindeki eski sınıflama artık kullanılmamaktadır (23,24).

2.1.3. Kronik Viral Hepatitler

2.1.3.1. Kronik Hepatit B

HBV hepadnaviridae familyasına ait olup genel olarak insanları enfekte eder. HBV 3,2 kb'lık bir genoma sahip, 42 nm boyutlarda elektron mikroskopunda rahatlıkla görülebilen bir virustur. Zarflı bir DNA virüsü olup 4 major proteini kodlar. Bu proteinler S, P, C ve X proteinleridir. S proteini veya HBsAg major zarf proteinidir. L ve M proteinleride zarfta yer alan proteinlerdir. HBcAg veya Core proteini viral genom çevresinde yer alır. HBx yani X proteininin fonksiyonu tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak viral replikasyon için gerekli olduğu düşünülmektedir. HBV-DNA'nın transkripsiyonunu etkileyen transkripsiyonel aktivatör olarak davranır. P proteini polimeraz proteinidir ve ilaçlara karşı gelişen dirençten sorumludur (25). HBV nin A dan H'a kadar 8 genotipi vardır. A ve C genotipleri en sık görülür. Genotipler hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı belirlemede

oldukça önemlidir. Ülkemizde ise en sık bulunan genotip D'dir. HBV enfeksiyonunun seyri konağın genetik faktörlerine bağlıdır (26,27).

Günümüzde dünyada 2 milyar kişinin HBV enfeksiyonuna maruz kaldığı ve yaklaşık 400 milyon HBV taşıyıcısının bulunduğu tahmin edilmektedir (28). Erişkinlerdeki HBV'ye bağlı akut hepatitin yaklaşık %5'inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza dönüştüğü, sirozlu olgularda da hepatosellüler kanser (HCC) gelişme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Yine dünyamızda her yıl bir milyondan fazla insan HBV ile ilgili kronik karaciğer hastalıklarından ölmektedir. Türkiye, HBV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde olup [Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği ortalama %5.1-7.4] taşıyıcı sayısı 4 milyon civarındadır (29). Kronik hepatitlerin etiolojisinde HBV, yurdumuzda %56.4 oranında bildirilmiştir (30). Ayrıca karaciğer sirozunun ve HCC' nin etiolojisinde HBV'nin oranı sırasıyla %45.9 ve %42 olarak bulunmuştur (30).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliğinin 6 aydan uzun süreli devam etmesi şeklinde tanımlanabilir. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir. Bazı hastalar bütün yaşamları boyunca virüsü taşımalarına karşın hiçbir karaciğer fonksiyon bozukluğu göstermezken, bazılarında kısa süre içerisinde karaciğer yetersizliğine kadar ilerleyebilir. Bu günkü bilgilerimize göre hepatit B virüsü doğrudan sitopatik bir virüs olmayıp, sebep olduğu hastalık virüsün taşıdığı antijenik yapılara karşı gelişen immun yanıt neticesinde ortaya çıkmaktadır (31). Erken yaşta HBV'ye maruz kalma, erkek cinsiyet, akut enfeksiyonun sessiz (latent, subklinik) geçirilmesi, hastalıklara veya ilaçlara bağlı immunosüpresif durum kronikleşme riskini arttırır.

Temel kavramlar

1. Kronik HBV enfeksiyonu: Altı aydan uzun süre devam eden bütün HBV enfeksiyonları kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır.

2. İnaktif HBsAg taşıyıcılığı: Hepatit B virüsünü taşımakla birlikte karaciğerde nekroz ve inflamasyon bulunmadığı ve viral replikasyonun sonlandığı veya belirli limitlerin altında kaldığı hastaların durumu inaktif taşıyıcılık olarak tanımlanır. Bu tanım için gereken kriterler:

- HBsAg (+) 6 aydan uzun süreli
- HBeAg (-) / Anti HBeAg (+)
- HBV DNA < 2000 IU/ ml (10^4 kopya/ml)
- ALT ve AST düzeyi sürekli olarak normal
- Karaciğer biyopsisinde hepatite özgü bulguların görülmemesi.

İnaktif taşıyıcılık selim bir klinik seyre sahip olmasına rağmen bu kişilerin bazılarında zaman içerisinde hastalığın aktifleştiği görülebilir. Bazı hastalarda ise zamanla HBsAg de kaybolup enfeksiyon tamamen sonlanabilir. İnaktif HBsAg taşıyıcıları için eskiden sağlıklı taşıyıcı veya asemptomatik taşıyıcı gibi ifadeler kullanılmaktaydı. Yanlış anlaşılmalara yol açabilen bu kavramlar günümüzde terk edilmiştir.

3. Kronik hepatit: Aktif viral replikasyon bulguları (HBeAg ve / veya HBV DNA pozitifliği ile birlikte karaciğerde belirgin bir inflamatuvar aktivitenin mevcut olduğu olgulardır. Kronik hepatitin HBeAg nin pozitif veya negatif olmasına göre iki farklı formu mevcuttur.

HBeAg (+) kronik hepatit

HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli

HBeAg (+)

HBV DNA > 20 000 IU/ml (10^5 kopya/ml)

Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği

Karaciğer biyopsisi: Belirgin inflamatuvar aktivite

HBeAg (-)kronik hepatit

HBsAg (+), 6 aydan uzun süreli

HBeAg (-)/ Anti HB (+)

HBV DNA > 2 000 IU/ml (10^4 kopya/ml)
Kalıcı veya aralıklı ALT / AST yüksekliği
Karaciğer biyopsisi: Belirgin inflamatuvar aktivite

4. Kronik hepatitin akut alevlenmesi: ALT seviyesinin öncesine göre en az iki kat artması ve normalin üst limitinin 10 kat üzerinde bulunması.

5. Reaktivasyon: İnaktif HBsAg taşıyıcısı veya iyileşmiş hepatiti olanlarda karaciğerdeki nekroinflamasyonun yeniden başlaması

6. HBeAg serokonversiyonu: Hepatit B li hastada HBeAg nin negatifleşip, antiHBe'nin pozitifleşmesi. Sadece HBeAg negatifleşip, antiHBe oluşmamışsa bu durumu sero konversiyon olarak adlandırılmamalıdır.

7. Occult (gizli) Hepatit B enfeksiyonu: HBsAg (-) bir olguda HBV DNA nın pozitif bulunmasıdır. Bu olguların bir kısmında antiHBs ve antiHBc pozitifliği veya sadece antiHBc pozitifliği de görülebilir (32,33).

Kronik HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri:

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönem içerisinde gelişir

İmmun tolerans dönemi: Özellikle hastalığın perinatal bulaşma ile başladığı olgularda belirgin şekilde gözlenen bir evredir. Organizmanın virüse karşı gösterdiği immün tolerans viral replikasyonun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlar, buna karşılık immün yanıt mekanizması üzerinden ortaya çıkacak olan karaciğer hasarı gelişmediğinden hastalığın biyokimyasal bulguları (ALT, AST) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunur.

İmmun temizlik (yanıt) dönemi: Önceki evrenin yıllar-on yıllar sonrasında, virüse karşı gösterilen tolerans kırılmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, bununla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki ifadesi HBeAg (+) kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki inflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg + karaciğer sirozları).

İnaktif dönem: İmmun yanıt döneminin sona ermesi ile hastalar inaktif döneme geçerler. Bu dönemde HBV DNA (-) veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesi ile tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg nin negatifleşmesi ve antiHBs pozitifliği gözlenebileceği gibi hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür.

Reaktivasyonu dönemi: İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg (+) kronik hepatitinden HBeAg (-) kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg (-) karaciğer sirozları oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır (34,35,36).

2.1.3.2. Delta Hepatiti

HDV 35-37 nm çapında incomplet bir virüstür. Diğer virüslere göre oldukça küçük olan çekirdek kısmı RNA içerir. Virüsün çevresi HBs Ag ile çepeçevre kuşatılmıştır. Virüs çoğalma ve enfektivitesi için Hepatit B virüsü veya diğer Hepadna virüslere gereksinim duyar. Bu nedenle HDV enfeksiyonu, HBV-HDV koenfeksiyonu (HBV ve HDV nin birlikte alınması) ya da HDV süperenfeksiyonu (HBV ile enfekte birisinin bunun ardından HDV ile enfekte olması) şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Koenfeksiyonun seyri (artmış bir fulminan hepatit olasılığı dışında) akut HBV enfeksiyonun da olduğu gibidir. Ancak süperenfeksiyon durumunda fulminan seyirli olabilen ağır bir akut hepatit ortaya çıkabilmekte ya da kronik HBV enfeksiyonunun seyrini daha da ağırlaştırmaktadır; bu progressif karaciğer hastalığı olgularında yüksek HDV enfeksiyonunun saptanmasıyla desteklenmektedir (37).

Akdeniz ülkeleri ve Güney Amerikanın bazı bölgelerinde yaygın olarak görülmüştür. Hepatit B aşılarının yaygınlaşması, bulaşma kaynaklarının kontrolü ve hepatit B tedavisinde sağlanan ilerlemelere bağlı olarak prevalansında geçen 10 yıl içerisinde önemli bir azalma gözlenmiştir (38).

Delta enfeksiyonu için PCR ile HDV-RNA'nın saptanması en güvenilir tanısal yöntemdir. Enfeksiyon indirekt olarak anti-HD IgG ve IgM'nin araştırılmasıyla da konulabilir; kronik HDV enfeksiyonun da her iki sınıf antikorlar da saptanır. IgM sınıfı antikorların kaybolması kronik enfeksiyonun rezolüsyonuna işaret eder (37).

2.1.3.3. Kronik Hepatit C

HCV flaviviridae familyasına ait, zarflı tek zincirli RNA virüsüdür. Yaklaşık 3000 aminoasitlik poliproteini kodlayan 9,6 kb'lık uzunluğa sahip bir virustur. Bu poliproteinler konak sinyal peptidazları ve virusta bulunan proteinazlarca parçalanarak yapısal (cor, E1 ve E2) ve yapısal olmayan (NS2 ve NS3 ten NS5A/B ye kadar) viral proteinler ortaya çıkar (39). E1 ve E2

proteinleri zarf proteinleridir, hücre yüzeyine viral bağlanmayı ve girişi sağlar. HCV'nin 6 farklı genotipi 52 suptipi tarif edilmiştir (40,41).

Dünyada 200 milyondan fazla insanın Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı %1-2.4'tür (42). Kronik karaciğer hastalıkları arasındaki yeri ise %30 civarındadır.

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun epidemiyolojik alınma yoluna bakılmaksızın vakaların %50-70'inde kronik hepatit, akut hepatit C'yi takip eder; hatta akut hepatit C sonrası aminotransferaz düzeyleri normale dönenlerde bile kronik enfeksiyon sıktır ve akut hepatit C sonrası kronik HCV enfeksiyonu ihtimalini %85-90'a çıkarır. Kronik tranfüzyona bağlı hepatitlerde 10 ila 20 yıllık takiplerde vakaların %20'sinde siroza ilerleme görülür (43).

Hastalık hepatit C virüsü ile karşılaşılmasını takiben, 2-24 hafta arasında değişen (genelde 6-8 hafta) bir ara dönemden sonra başlamaktadır. Başlangıç dönemi hastaların büyük bir kısmında belirtisizdir. Bu nedenle de hepatit C de akut evrenin tespit edilmesi oldukça nadirdir. Buna karşılık hepatit B ye göre çok daha yüksek oranda kronikleşme göstermesi nedeniyle kronik karaciğer hastalığı olarak karşımıza gelme olasılığı genel prevalansına oranla oldukça yüksektir (44).

Kronik hepatit C akut enfeksiyonun başlangıcından sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. Olguların çok az bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda ekstrahepatik bulgular saptanabilir. HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez (45-48).

Kronik hepatit C'de en iyi prognostik gösterge karaciğer histolojisidir. Nekrozu ve inflamasyonu hafif, fibrozisi sınırlı olan vakaların prognozu oldukça iyidir ve siroza ilerlemesi sınırlıdır. Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da

30 yıldır (49). Hepatit C'ye bağlı kompanse sirozu olanlarda 10 yıllık yaşam %80'e yakındır; yıllık mortalite oranı %2-6, yıllık dekompanzasyon oranı %4-5 ve yıllık hepatosellüler karsinoma oranı % 1-3 'tür.

2.1.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı

Batı dünyasında karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden birisi kronik ve aşırı miktarda alkol alımıdır. Klasik olarak, alkole bağlı karaciğer hasarlanmasının üç majör tipi mevcuttur; bunlar yağlı karaciğer, alkolik hepatit ve sirozdur. Uzun süreli ve fazla miktarda alkol alanların %90'ından fazlasında yağlı karaciğer gelişimi mevcuttur. Alkol alanların çok az bir kısmında, siroz için öncül olduğu düşünülen, alkolik hepatite ilerleme görülmektedir. Alkol her ne kadar direk bir hepatotoksin olarak düşünülüyorsa da, alkoliklerin yalnızca % 10 ile %20 kadarında alkolik hepatit gelişmektedir. Bu durumun açıklaması henüz yapılamamış olup, cinsiyet ve kalıtım gibi kompleks faktörlerin de olaya katıldığı düşünülmektedir (21,22,43).

Alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde alkol alımının süresi ve miktarı en önemli risk faktörleridir. Karaciğer yağlanması daha sonraki aşamalara nasıl ilerlediği henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Karaciğer hastalığı gelişimi için gerekli olan süre direk olarak tüketilen alkol miktarı ile ilişkilidir. Kadınlar alkolik karaciğer hasarı gelişimi açısından erkeklere göre daha yatkındırlar. Şiddetli alkolik karaciğer hastalığı gelişimi için tüketilmesi gereken alkol miktarı; erkekler için 10 yılda günlük 60-80 gr'dan fazla iken, kadınlarda aynı oranda hasar gelişmesi için tüketilmesi gereken miktar 20-40 gr kadardır (22).

Alkolik karaciğer hasarı multifaktöriyeldir. Etkilerinin bazıları etanol ve metabolitlerinin direk etkisiyle, bazıları ise alkol alımıyla oluşan beslenme bozukluğu sonucu gelişir. Alkol kullananlarda oluşan doku hasarından, etanol metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu sorumludur (50). Alkol direk bir toksin olmasına karşın, alkol alımı hepatotoksisite ile sonuçlanan bir dizi metabolik olayların başlamasına neden olmaktadır. Alkolün hepatosit tarafından metabolize edilmesi, proteinaldehit

ürünlerinin üretimi, lipid peroksidasyonu, immünolojik olaylar ve sitokinlerin salınımı sonrasında birtakım olaylar kaskadı başlamaktadır. Sitokinlerin üretimi, ateş, lökositoz ve anoreksi gibi alkolik hepatitin sistemik manifestasyonlarından büyük ölçüde sorumludur. Bu kompleks olaylarla stimüle edilmiş olan fibrozisin derecesi, kronik alkol alımı sonrası gelişecek olan karaciğerdeki yapısal bozulmanın yaygınlığını belirlemektedir (21,22).

Karaciğerin artmış alkol alımına verdiği en erken cevap yağlanmadır. Alkol metabolizmasından sorumlu başlıca enzim olan alkol dehidrogenaz'ın lokalize olduğu perivenular hepatositlerde yağ birikimi olur. Alkol alımının devamı tüm hepatik lobülde yağ birikimiyle sonuçlanır. Yaygın yağlı değişiklikler ve makroveziküler yağ depolanması ile hepatosit distorsiyonu oluşmasına rağmen, alkol alımının kesilmesi hepatik yapının ve karaciğer yağ içeriğinin normale dönmesini sağlar. Alkolik karaciğer yağlanmasının benign bir durum olduğu kabul edilmektedir, ancak dev mitokondriya, perivenuler fibrozis, ve makroveziküler yağlanma gibi belirli bazı patolojik özellikler ilerleyici karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Yağlı karaciğer ile alkolik hepatit gelişimi arasındaki geçiş net değildir. Alkolik hepatitin belirleyicileri balonlaşma dejenerasyonu, noktasal nekrozlar, polimorfonukleer infiltrasyon, perivenular, perisinusoidal disse aralığında fibrozis ile karakterize olan hepatosit hasarıdır. Alkolik hepatitin, siroz gelişiminin prekürsörü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yağlı karaciğerde olduğu gibi bu durum da alkol alımının kesilmesiyle potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Biyopsi ile kanıtlanmış alkolik hepatit olgularının %50 sinde siroz bulunur.

Alkolik karaciğer hastalığı belirgin klinik belirti ve bulgu vermez, hepatomegali sıklıkla tek klinik bulgudur. Nadir olarak, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, hassas hepatomegali, bulantı ve sarılık ile gelebilmektedir. Karaciğer hastalığının olduğu her durumda, detaylı ve hassas bir alkol alımı hikayesi sorgulanmalıdır. Alkolik hepatit kliniği oldukça geniş bir spektrum gösterir. Ateş, spider nevüs, sarılık ve akut abdomeni taklit eden karın ağrısı spektrumun en uç örneklerdir; fakat hastaların çoğu tamamen asemptomatiktir. Alkolik hepatitin klinik bulgularının tanımlanması etkili ve uygun bir diagnostik ve terapötik stratejinin başlatılmasının temelini oluşturmaktadır (22,43).

2.1.5. Karaciğer Sirozu

2.1.5.1. Tanım:

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte lobüler ve vasküler yapının bozulmasıyla karakterize, irreversible difüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Sadece bağdokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır. Etyoloji ne olursa olsun sonunda ortaya çıkacak olan morfolojik tablo aynıdır (51,52).

Fibrozis siroz ile eş anlamlı değildir. Karaciğer fibrozisinde lobuler yapı ve kanlanma korunmuştur. Fibrozis kalp yetersizliğinde, konjenital hepatik fibrozisde ve granülomatöz karaciğer hastalıklarında da oluşabilir. Parsiyel nodüler transformasyonda ise fibrozis olmaksızın nodül formasyonu görülür; fakat bu gerçek siroz değildir.

2.1.5.2. Etyoloji:

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (43,53).

2.1.5.3. Sirozun Sınıflaması:

A-MORFOLOJİK

1-Makronodüler 2-Mikronodüler 3-Miks

B-FONKSİYONEL

1-Aktif 2-İnaktif

C-KLİNİK EVREYE GÖRE

1-Kompanze 2-Dekompanze

D-ETYOLOJİK (tablo 1)

Tablo 1. Karaciğer Sirozunun Etyolojisi

| A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR | A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR (devam) |
|---|---|
| 1-Kronik hepatitler a) Viral hepatitler (B, C, D) b) Otoimmün hepatitler | 6- A) Venöz çıkış obstrüksiyonu a) Budd-Chiari Sendromu b) Venooklüzif hastalık B) Kalp yetmezliği a) Kronik sağ kalp yetmezliği b) Triküspit yetmezliği |
| 2-Alkol | 7-İntestinal by-pass cerrahisi a) Jejunioleal by-pass b) Gastroplasti |
| 3-Biliyer hastalıklar a) Primer biliyer siroz b) Primer sklerozan kolanjit c) Sekonder biliyer siroz | 8- Diğer sebepler a) Sifiliz b) Sarkoidoz |
| 4-Kalıtısal metabolik hastalıklar a) Hemokromatozis b) Wilson Hastalığı c) Alfa-1 antitripsin eksikliği d) Kistik fibrozis e) Glikojen depo hastalıkları f) Galaktozemi g) Herediter tirozinemi h) Herediter Fruktoz intoleransı i) Herediter hemorajik telenjektazi j) Abetalipoproteinemi k) Porfiryra l) Byler's hastalığı | B- KANITLANMAMIŞ NEDENLER 1. Viral hepatit G 2. Şistozomiasis 3. Mikotoksinler 4. Malnutrisyon 5. Obezite 6. Diabetes Mellitus |
| 5-İlaç ve toksinler | C- NEDENİ BİLİNMEYENLER 1. Kriptojenik (idyopatik) 2. Hindistan çocukluk çağı sirozu |

2.1.5.4. Morfoloji:

Morfolojik olarak ayırım mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (miks) şekil olmak üzere 3 şekilde yapılıdır. Mikronodüler siroz, çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın düzenli septa oluşumu ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla miks veya makronodüler tipte sonuçlanır (54). Alkolik siroz bu tipi temsil eder. Makronodüler siroz ise çapı 3 mm'den büyük, değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterize olup, büyük nodüller içinde sağlam nodüller bulunabilir. Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı miks gruba girer, makro ve mikro nodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

2.1.5.5. Patogenez:

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Olayı başlatan hepatosellüler nekrozdur. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatinın bozulduğu nodül oluşumu izler. Nekroz tanı anında genellikle gösterilemez. Fakat aylarca veya yıllarca sürekli varlığı siroz oluşumu için ilk şarttır. Hepatit B virüsü hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz. Burada nekroz vücudun hücre sel immün yanıtı sonucu ortaya çıkar. Hepatit C virüsü ise direkt sitopatik etkiyle nekroza yol açar (55). Kronik alkol bağımlılığında hücre nekrozunun mekanizması henüz tam açık değildir. Alkolik hyalen cisimciklerine karşı geliştirilen immün reaksiyon şeklindeki eski görüşler artık kabul edilmemektedir.

Rejenerasyonun patofizyolojisi hücre yıkımının mekanizmasından daha az bilinmektedir. Büyümeyi uyarıcı ve engelleyen faktörler serumda, trombositlerde ve karaciğer hücrelerinin stoplazmasında bulunmuştur. Karaciğer sirozunda yada fibrozunda en göze çarpan olay bağ dokusu artışıdır. Karaciğerin hücre sel bölümünün %80'i hepatositlerden, %20'si ise nonparankimal hücrelerden oluşur. Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmış, nonparankimal hücre sayısı ise beş kat fazlasına kadar çıkmıştır. Bu

durum sinüzoidlerle hepatositler arasında normal karaciğer fonksiyonları için gerekli olan madde alış verişini bozar. Aynı zamanda sinüs endotelinde fenestrasyonların kaybı ile birlikte direnç artışına neden olur ve portal hipertansiyonun oluşumunda rol oynar.

2.1.5.6. Klinik:

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Siroz oluşuktan sonra, geç safhalarda etyolojisi ne olursa olsun herhangi bir sirozu birbirinden ayırmak klinik ve histolojik olarak zordur. Ancak alkol alımı hikayesi, karaciğer büyüklüğünün tespiti ve birlikte alkolizme eşlik eden bulguların varlığı alkolik etyolojiyi düşündürür. Karaciğerin küçük olması ve geçirilmiş hepatit veya sarılık öyküsü viral bir sebebi düşündürür.

Semptomlar: Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi bilinmeyen ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, ödem, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, erkeklerde empotans ve memelerde büyüme, kadınlarda menstruasyon değişiklikleri görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir (43,53).

Karaciğer Sirozunda Fizyopatolojisine Göre Klinik Bulgular

A- Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar

- 1- Sarılık
- 2- Hormonal bozukluklar
 - a- Genital organlarda atrofi

- b- Feminizasyon
- c- Hipogonadizm
- 3- Deri değişiklikleri
 - a- Palmar eritem
 - b- Spider anjioma
- 4- Protein metabolizma bozuklukları
 - a- Adale atrofisi
 - b- Tenar ve hipotenar atrofi
 - c- Asit ve ödem
- 5-Hematolojik bozukluklar
 - a-Anemi-solukluk
 - b-Kanama diatezi: Burun, dişeti kanaması vs.
- 6- Arteryel hipotansiyon

B- Portal hipertansiyona bağlı olanlar

- 1- Asit ve ödem
- 2- Splenomegali
- 3- Özofagus varisi ve kollateral dolağım
- 4- Pulmoner bozukluklar: Siyanoz, dispne, omak parmak

2.1.5.7. Fizik Bulgular:

En sık rastlanılanları, dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelerde adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, omak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur (56) (tablo2).

Tablo 2. Karaciğer Sirozunda Fizik Bulgular

| Karaciğer Sirozunda Fizik Bulgular | |
|------------------------------------|----------------------------|
| 1. Dudak çevresinde çatlak | 12. Dupuytren kontraktürü |
| 2. Dilde atrofi | 13. Çomak parmak |
| 3. Solukluk | 14. Testislerde küçülme |
| 4. İkter | 15. Erkeklerde jinekomasti |
| 5. Parotis büyüklüğü | 16. Siyanoz |
| 6. Temporal atrofi | 17. Asit |
| 7. Ekstremitelerde adale atrofisi | 18. Ödem |
| 8. Spider anjioma | 19. Pigmentasyon |
| 9. Palmar eritem | 20. Hipotansiyon |
| 10. Tenar ve hipotenar atrofi | 21. Splenomegali |
| 11. Beyaz tırnak | |

2.1.5.8. Tanı:

Hikaye ve fizik muayene bulguları hastalığın tanı ve ayırıcı tanıları için önemli ipuçları verir. Hastalarda zaman zaman ortaya çıkan gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi görülür. Bunun yanında portal hipertansiyon sonucunda oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatosellüler yetmezlik nedeni ile sentezleri azalan bu proteinler laboratuvar olarak basitçe protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde azalma ile saptanırlar. Bu iki test karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren önemli parametrelerdir. Hastalığın evresine ve etyolojisine ve sirozun aktif olup olmamasına göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez fonksiyonlarını gösteren diğer bir parametre olan albümin azalmıştır ve karaciğer dışı retiküloendotelyal sistemde gama globulinlerin yapımı artmıştır. Buna bağlı olarak albumin/ globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de geniş tabanlı bir poliklonal gamopati saptanır. Hastada gelişen komplikasyonlara bağlı olarak diğer bazı

biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler olabilir. Viral hepatit markırları, serum bakır, seroluplazmin, ferritin, otoantikolar gibi etyolojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. İdrarda ürobilinojen miktarının arttığı saptanır.

Görüntüleme Yöntemleri:

Ultrasonografi; her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ, sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lop açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterogenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; USG de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanı:

Karaciğer biyopsi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir (43).

2.1.5.9. Prognoz:

Prognoz; etyolojiye, hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer yetmezliğinin derecesi ve komplikasyonların varlığına, laboratuar bulgularına, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda, tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7 ile %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanasyon oranı yıllık %10 civarındadır (57). Hastalığın prognozunu

belirlemede kullanılan en önemli parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinikte sık kullanılır Child-Pugh sınıflamasına göre sirozlu hastalar grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır (tablo 3).

Tablo 3. Child-Pugh Sınıflaması

| Puanlar | 1 | 2 | 3 |
|---|---------------|------------------|-------------------|
| Ensefalopati | Yok | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Asit | Yok | Hafif-Orta | Şiddetli-Dirençli |
| Bilirubin (mg/dl) * | 1-2 | 2-3 | >3 |
| Albumin (gr/dl) | >3.5 | 2.8-3.5 | <2.8 |
| Protrombin zaman (uzamış saniye) [INR]** | 1-4 [<1.7] | 4-6 [1.7-2.3] | >6 [>2.3] |

Grup A=5 6 puan; Grup B=7 9 puan; Grup C=10 15 puan

(*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan).

(**) INR: International Normalized Ratio

Child-Pugh sınıflaması sirotik hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir sınıflandırma olmasına karşın karaciğer nakli bekleyen hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır. Bu nedenle MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlaması kullanılmaktadır (58). MELD skoru; hastanın INR (international normalized ratio), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skoru: $9.57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır (59). MELD skorlama sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skorlama sisteminden daha doğru sonuçlar verdiği yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (59). MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu da görülmüştür (60). MELD in kullanımı önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (61).

2.1.5.10. Komplikasyonlar:

Hastalık sürecinde çoğu mortal olabilen komplikasyonlar görülür.

Bunlar :

- 1-Portal hipertansiyon (Özefagus varis kanamaları, asit)
- 2- Asit ve spontan asit enfeksiyonları
- 3- Hepatik ensefalopati
- 4- Hepatosellüler karsinoma
- 5- Karaciğer yetmezliği
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hiperplenizm
- 9- Enfeksiyonlar
- 10-Hematolojik bozukluklar
- 11-Endokrin bozukluklar
- 12-Gastrointestinal komplikasyonlar (62).

2.1.6. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom (HCC) özellikle Asya ve Uzak Doğu'da sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir tümördür. HCC sıklıkla Hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmektedir (63). Sıklığı son yıllarda kronik hepatitlerdeki artışa paralel olarak artan siroz ile giderek artmaktadır.

2.1.6.1. Epidemiyoloji:

HCC dünyadaki 5. en sık görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde ise 3. sırada gelmektedir (64). Türkiye'deki durum ile ilgili tam olarak sayısal bir veri olmamakla beraber artan kronik hepatit hastalıkları sıklığı ile birlikte HCC insidans ve prevalansının hızla arttığı görülmektedir.

Yaşa göre ayarlanmış HCC insidansı 65 yaş ve üstünde 1993 yılında 100.000 kişide 14 iken, 1999 yılında bu sayı 100.000'de 18.1 kişiye yükselmiştir (65).

2.1.6.2. Tanı:

HCC tanısı zor bir hastalık olup, genelde; serum markerları, bir ya da daha fazla görüntüleme yöntemi ve histolojik doğrulama gerekmektedir. HCC'ye yönelik patogomonik semptomların olmaması ve karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır. HCC tanısında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir (66). Rehberde bilinen kronik hepatit B'si ya da başka etyolojiye bağlı sirozu olanlarda incidental ya da taramalar esnasında karaciğerde kitle tesbit edilirse; bu kitlenin muhtemelen HCC olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir hastada HCC tanısını koymaya yönelik adımlar kitlenin boyutuna göre yapılandırılmıştır;

- Taramalar esnasında tesbit edilen nodül 1 cm den küçükse 3-6 ayda bir ultrason ile takip edilmeli, 2 yıla kadar nodül boyutunda artma olmazsa, hasta rutin tarama programına geçebilir.

- 1-2 cm nodül tesbit edilen sirotik karaciğer en az iki tane dinamik görüntüleme (dinamik tomografi, kontrast ultrason, MRI) yöntemiyle ileri araştırma yapılmalıdır. En az iki teknikte tipik görüntü (örneğin: hipervasküler + portal/venöz fazda washout) mevcut ise lezyon HCC olarak tedavi edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik görüntü yoksa lezyona biopsi yapılmalıdır.

- Nodül 2 cm'den büyükse ve dinamik görüntüleme yönteminde tipik görüntü mevcut ise, HCC tanısı için biyopsi gereksizdir. Alternatif olarak Alfa Fetoprotein (AFP) > 200 ng/ml üstünde ise de biyopsiye gerek yoktur. Eğer görüntülemelerde vasküler profil karakteristik değilse ya da nodül non-sirotik karaciğerde tesbit edildiyse, biyopsi yapılmalıdır.

HCC'de medyan sağkalım 6-20 ay arasındadır (67). Kompanze sirozu olan bir kişide asit, ensefalopati, sarılık ya da varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktığında HCC'den şüphelenmek gerekir.

Bu komplikasyonlar da sıklıkla tümörün hepatik ya da portal vene uzanımıyla ya da tümör tarafından oluşturulan arteriovenöz şant sonucudur (68).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım:

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar (69).

2.2.3. Epidemiyoloji Ve Prevelans:

Tip 1 DM çoğunlukla otoimmün nedenlere (%90) bağlı olarak pankreas β hücrelerinde harabiyet sonucu gelişir ve genellikle çocuk ve genç yaşlarda ortaya çıkar. Kuzey Amerika'da tüm diyabetiklerin %9'u, İskandinav ülkelerinde %20'sini oluşturur. Tüm diyabet vakalarının ise yaklaşık %10'unu oluşturur (70,71). Tanı konulduğunda hastaların %90'ı 30 yaş altındadır. Tip 1 DM'nin görülme sıklığı ve prevalansı coğrafik ve etnik özellikler gösterir, kuzey ülkelerinde insidans ve prevalans daha yüksektir. Güney ülkelerinde ise daha düşüktür (3,18). Tip 2 DM, genellikle 40 yaş üzerinde ortaya çıkar, kısmi insülin eksikliği ve periferik dokularda insülin direnci ile seyreder (70,71). Tip 2 DM'de prevalans açısından etnik gruplar arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. ABD'de beyazlarda açlık kan glukozu değeri tanı kriteri olarak kullanıldığında, prevalans %3,1 bulunurken, siyah ırkta ve İspanyol kökenli Amerikalı'larda daha yüksek değerler dikkati çekmektedir. Arizona'da yaşayan Pima yerlileri arasında şişmanlık ile birlikte çok yüksek Tip 2 DM prevalansı gözlenmektedir (70,71).

Ülkemizde yapılan TURDEP (Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study) çalışmasında Tip 2 diyabet prevalansının 20-60 yaş arasındaki bireylerde %7,2 olduğu, 60 yaş üzerindeki bireylerde ise bu oranın %20 olduğu ve 2000 yılı nüfus sayımına göre 4,9 milyon diyabetli hasta bulunduğu tespit edilmiştir. Her 3 diyabetliden birinin diyabetinin farkında olmadığı saptanmıştır (72).

2.2.3. Tanı:

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri tablo 4'de gösterilmiştir (69).

Tablo 4. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*)

| | |
|--|---------|
| Diabetes mellitus | |
| Rasgele glukoz (+ diyabet semptomları) | ≥200 |
| APG (en az 8 saatlik açlığı takiben) | ≥126 |
| OGTT'de 2. st PG | ≥200 |
| Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) | |
| OGTT'de 2. st PG | 140-199 |
| Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) (**) | |
| APG (en az 8 saatlik açlığı takiben) | 100-125 |

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

(**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

APG: Açlık plazma glukoz düzeyi, **2.st PG:** 2.saat plazma glukoz düzeyi, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **IGT:** Impaired glucose tolerance, **IFG:** Impaired fasting glucose, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **IDF:** Uluslar arası Diyabet Federasyonu

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukozuna (APG) göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte

kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir. WHO'ya göre tokluk kapiller tam plazma glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak açlıkta kapiller PG düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %10 daha düşük kabul edilmektedir (69).

2.2.4. Sınıflama:

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (69). Bu sınıflandırmada 4 ana grup yer almaktadır. Bunlar; Tip I DM, Tip II DM, diğer spesifik DM tipleri ve gestasyonel DM'dir (73).

Tablo 5. Diabetes Mellitusun Yeni Sınıflandırması

| | |
|--|--|
| 1-Tip I Diyabet (Tip I DM) <ul style="list-style-type: none">▪ İmmün aracılı : Tip I A▪ İdyopatik : Tip I B 2-Tip II Diyabet (Tip II DM) <ul style="list-style-type: none">▪ İnsülin direnci; nisbi insülin eksikliği▪ İnsülin salınım bozukluğu; insülin rezistansı | 3- Diğer Spesifik Tipler <ul style="list-style-type: none">▪ Beta hücre fonksiyonunda genetik hata▪ İnsülin etkisinde genetik hata▪ Ekzokrin pankreas hastalıkları▪ Endokrinopatiler▪ İlaçlar ve kimyasal maddeler▪ Enfeksiyonlar▪ Nadir görülen immün aracılı diyabet▪ Diğer genetik sendromlar 4-Gestasyonel DM (GDM) |
|--|--|

2.2.5. Tip 1 Diabetes Mellitus:

Her yaşta görülmekle beraber daha çok çocuklarda ve genç insanlarda görülür. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Bu tip diyabet pankreasta ilerleyen β hücre harabiyetiyle karakterize, genellikle otoimmün kaynaklı ve mutlaka insüline bağımlıdır. Tüm diyabetiklerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi diyabet belirtileri şiddetlidir. Ketoasidoz koması, hipoglisemi gibi akut komplikasyonların çok yaşandığı diyabet tipidir. Hastalığın ortaya çıkışını hızlandıran faktörler olarak bazı virüs enfeksiyonları (kabakulak, konjenital rubella gibi), beslenme özellikleri (bebekleri inek sütüyle besleme), toksinler ve stresten bahsedilmektedir (74,75).

2.2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus:

Dünyada en sık rastlanılan diyabet tipidir. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ı Tip 2 diyabetlidir (74,76). Genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yaş arttıkça görülme sıklığı artan, diyabet belirtilerinin hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sık görüldüğü ve özellikle başlangıç dönemlerinde insüline ihtiyaç duyulmayan, diyet ve oral antidiyabetik ajanlarla kontrol altına alınabilen diyabet tipidir. İnsülin eksikliğinden çok

obezite, dokularda insülinin kullanılmaması (insülin direnci) ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir. Doymuş yağdan zengin beslenme, hareketsiz yaşam ve obezite tip 2 diyabet sıklığı ile yakın ilişkisi olan faktörlerdir.

2.2.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi:

Tip 2 diyabet karaciğer, kas, ve yağ dokularında insülin duyarlılığında azalma ve Pankreas β hücre sekretuar fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterize kronik bir hastalıktır. Karbonhidrat metabolizmasındaki anormallik esas bozukluk olsa da yağ ve protein metabolizması da bozulmuştur (77).

Tip 2 DM yaş, obezite gibi faktörlerle ilişkilendirilse de genetik nedenlerde patofizyolojide önemli rol oynar. Hastalığın gelişiminde birden fazla anormal gen polimorfizimi sorumlu tutulmaktadır. Ancak bugüne kadar hastalığa orta ya da ileri düzeyde etkisi olan herhangi bir gen tanımlanmamıştır. Diyabetik ailelerde yapılan genom taramalarında Tip 2 diyabet lokusu farklı toplumlarda değişik noktalarda bulunmuştur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde sedanter yaşam tarzı, artmış kalori alımı ve obezitenin gelişimi insülin direncine yol açar ve bu da Tip 2 DM gelişiminde esas faktördür (70,77,78).

Tip 2 DM tanısı konulduğunda beta hücre fonksiyonlarında yaklaşık %50 azalma mevcuttur. Tip 2 DM'lilerin çoğunda görülen defektler insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalmadır. Bu defektler hem genetik hem de çevresel faktörler nedeniyle oluşur. Tip 2 DM'li hastaların çoğunda insülin salınım paterni anormaldir. İnsülin salınımının ilk fazı belirsiz ya da yokken, ikinci fazı hiperinsülinemiyle sonuçlanacak şekilde artmış ve uzamıştır. Beta hücrelerinin pulsatil sekresyon yeteneği bozulmuş, proinsülin ile insülin arasındaki oran proinsülin lehine bozulmuştur. Artmış serbest yağ asidi düzeyi insülin salınımında azalmaya neden olur. Ayrıca artmış uzun zincirli açıl CoA moleküllerinin birikimi intrasellüler sinyalin bozulmasına, oksidatif strese, seramidlerin oluşmasına ve amiloid protein birikimine neden olarak beta hücre disfonksiyonunun oluşmasına katkıda bulunur (78,79).

2.2.6.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmasıdır. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı gelişen direnç sonucunda karaciğer glukoz üretiminin supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusuna insülin aracılıklı glukoz alımı azalır. Bu durum insülin salgısı artışı ile metabolik olarak kompanse edilir. Hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, insülin salgısını arttırmaya yönelik olarak sürekli çalışırlar. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat yükselme olur. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25'inde saptanmıştır. Yapılan prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde daha sonra glukoz intoleransı veya Tip 2 DM'nin geliştiğini göstermektedir (80). İnsülinin etkisini gösterebilmesi için, pankreas β hücrelerinden sekresyonu, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin internalize edilecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde gerçekleşecek bir aksama, sonuçta vücudun insüline yetersiz yanıtı sonuçlanacaktır. İnsülin direnci puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite gibi bazı fizyolojik durumlarda, obezite, Tip 2 DM'de, hipertansiyonda, dislipidemide, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda, ovaryan disfonksiyonlarda ve kortikosteroidler, oral kontraseptifler, diüretikler gibi ilaç alımlarında görülebilen bir durumdur (80-82).

İnsülin reseptörü 2α ve 2β alt birimlerinden oluşan bir komplekstir ve bu alt birimler birbirine disülfid bağları ile bağlıdır. Alfa alt birimi hücre dışında bulunur ve insülinle direkt temasa giren kısımdır. Beta alt birimi ise hücre dışı-transmembran-hücre içi bölümleri olan daha büyük alt birimdir. İnsülinin alfa alt birimi ile temasından sonra, ileti beta alt birimine iletilir ve beta alt biriminin hücre içi bölümünde bulunan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu, insülin reseptör substrat (İRS) proteinleri aktive olur. İRS protein

grubunda 4 ana protein vardır: İRS-1,2,3 ve 4. İRS-1 ve 2 hücre içi sinyal iletimindeki en önemli proteinlerdir. İRS-1 daha çok kas ve yağ dokusundaki glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken, İRS-2 daha çok karaciğer dokusundaki glukoz trasportundan sorumludur. Henüz etkileri tam belirlenememiş olan İRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve karaciğerde, İRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde eksprese edilmiştir. İRS proteinleri bir hücre içi enzim olan fosfoinositol-3-kinaz ile reaksiyona girer. Bu enzim insülinin metabolik etkilerinde merkezi rol oynar (82,83). Fosfoinositol-3-kinazın hücre içi glukoz taşıyıcılarını (GLUT=Glukoz transporter) hücre yüzeyine doğru transloke eder. Günümüzde bilinen 13 GLUT vardır. Normalde GLUT-4'lerin %90'ı veziküller şeklinde hücrenin iç taraflarında bulunur. İnsülinin etkisiyle hücre yüzeyine hareketlenen veziküller hücre membranında GLUT moleküllerinin sayısını artırır ve hücre içine glukoz girişi hızlanır. İnsülin uyarısının ortadan kalkması ile GLUT, 'clathrin' kaplı veziküller oluşturarak hücre içine geri döner (80).

İnsülin direnci, bu basamakların bir veya birkaçında gerçekleşen defekt sonucu oluşur ve klinikte metabolik sendrom olarak kendini gösterir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci genellikle postreseptör düzeyindedir. İnsülin direnci kas ve yağ dokusu, karaciğer, beyin ve beta hücresinde olabilmektedir. (80,82).

İnsülin direncinin oluşmasında yağ dokusu bir endokrin organ gibi davranarak leptin, adiponektin, TNF- α (tümör nekrozis faktör), komplement komponentleri, PAI-1(plazminojen aktivatör inhibitörü), Renin anjiyotensin sistem proteinleri ve rezistin gibi maddelerin salınımına neden olur. TNF- α 'nın moleküler biyolojik etkileri, İRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırmak, tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmek, İRS-1 ve fosfoinositol-3-kinaz arasındaki ilişkiyi bozmak, GLUT-4 ekspresyonunu azaltmak, GLUT-1 ekspresyonunu ve serum esterifiye olmamış yağ asitleri düzeyini arttırmak şeklinde özetlenebilir (79,81,82).

1- İnsülin direncinin hücresel sınıflaması: Prereseptör, reseptör ve postreseptör bölgede olmak üzere üç yerde görülür.

2- İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması: İnsülin direnci; iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca 3 dokuda oluşur. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun alımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek, glukoz üretiminin azalmasına yol açar.

Karaciğerde insülin direnci: Genel olarak, Tip 2 DM'de karaciğerin de insülin etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz veya glikoneojenez yoluylaadır. Hepatik glikoneojenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Yapılan çalışmalarda, hepatic glukoz çıkışının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunu doğrudan arttırdığı ileri sürülmüştür. Karaciğer seviyesinde insülin direnci, postreseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (80,82).

2.3. Kronik Karaciğer Hastalıkları ve Diabetes Mellitus

Karaciğer tokluk halinde glikojen depolaması, glikojenoliz ile glukoz üretmesi ve postabsorbatif dönemde glukoneogenez yapması nedeniyle; glukoz homeostazında oldukça önemli bir rol oynar. Glukoz homeostazında birçok hormon ve metabolik faktör yer alır. Fizyolojik koşullarda; hepatositler hepatic glukoz metabolizmasında temel hücrelerdir; bununla birlikte kupffer hücreleri, endotelial sinüzoidal hücreler ve hepatic stellat hücreler gibi non-parankimal hücreler de insülin indirgenmesinde ve inflamatuvar proses boyunca sitokin salgılayarak hepatosit glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yardımcı olurlar (6-8). Glukoz homeostazında insülin anahtar role sahip olup insülin hareketlerindeki herhangi bir değişiklik glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açabilir. İnsülin reseptörleri sadece

hepatosit yüzeylerinde değil ayrıca diğer karaciğer hücrelerinde de bulunmaktadır. Birçok hormon, sitokin ve diğer mediyatörler insülin sinyal kaskatında çeşitli düzeylerde etki ederek; insülin fonksiyonlarında bozukluğa ya da insülin rezistansına yol açabilirler (9,10).

Metabolik sendroma eşlik eden risk faktörleri (obezite ve hipertrigliseridemi) olmadan tip 2 DM'nin karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde bir risk faktörü olup olmadığı hala tartışma konusudur (2-4). Diğer taraftan sirozun bir komplikasyonu olarak gelişen diyabet "hepatojenöz diyabet" olarak bilinir ve American Diyabetes Association ve World Health Organization tarafından bağımsız spesifik bir oluş gibi kabul görmemektedir (5).

Geçtiğimiz yüzyılda hepatojenöz diyabet tanımlaması yapıldığından beri, kronik karaciğer hastalığı ve bozulmuş glukoz metabolizması arasındaki ilişki bilinmektedir. Kronik hepatitin siroza ilerlemesi ile birlikte glukoz metabolizması daha da bozulmaktadır. Sirotik hastalarda bozulmuş glukoz toleransı yaklaşık %60-80 civarındadır (84,85) ve bunların yaklaşık %7-15'i açık bir şekilde diyabet hastasıdır. Kronik karaciğer hastalıklarında birçok etyolojik, çevresel, nutrisyonel ve metabolik faktörler olduğu için ve karaciğer disfonksiyonu farklı evrelerde olabildiği için; bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ile kronik karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki hala açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Ancak kronik karaciğer hastalıklarının bazı spesifik formlarında periferik insülin rezistansı ve bozulmuş beta-hücre fonksiyonu ile glukoz toleransının direkt etkilendiği gözlenmiştir. Örneğin alkolik hepatitte sürekli alkol alımı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında steatozis ve portal hipertansiyonda yetersiz insülin klirensi glukoz metabolizmasını direkt olarak etkilemektedir. Ancak pek çok bulgu; kronik karaciğer hastalıklarının başlangıcından siroza kadar giden dönemde; insülin rezistansına yol açan ortak bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmalarda kronik karaciğer hastalıklarının erken döneminde bile büyüme hormonu (GH) rezistansı görüldüğü gösterilmiş olup GH rezistansının şiddetinin kronik karaciğer hastalığının şiddetinin artmasıyla daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (86). GH-insülin benzeri büyüme faktörü 1

(IGF1) aksındaki bozulmaların kan glukozu kontrolüne etkisi akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca diğer kronik inflamatuvar koşullarda artan TNF-alfa, IL 6 ve IL1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin insülin sinyal ileti kaskatına olan direkt etkisi ve GH-IGF1 aksına olan indirekt etkisi de unutulmamalıdır.

Günümüzde kronik karaciğer hastalıkları ve insülin rezistansı arasındaki ilişki açığa çıkarılmıştır ve insülin rezistansının kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine olan spesifik etkisinin yanı sıra; sitokin, hormon üretimi ve non-parankimal karaciğer hücrelerine etkisi ile fibrogenezis ve kronik karaciğer hastalığının progresyonuna yol açtığı da gösterilmiştir (87).

Hepatojenöz diyabetin kendine has klinik karakteristikleri vardır:

1) Kalıtsal tip 2 DM'den farklı olarak yaş, vücut kitle indeksi ve aile diyabet geçmişi gibi risk faktörleriyle daha az ilişkilidir;

2) Retinopati ve kardiyovasküler ve renal komplikasyonlarla daha az ilişkilidir;

3) Bozuk karaciğer fonksiyonunun bir sonucu olan hipoglisemik olaylarla daha sık ilişkilidir (2,17).

2.3.1. Epidemiyoloji Ve Etyoloji:

Etiyolojiye, karaciğer hasarının derecesine ve tanı kriterlerine bağlı olarak, rapor edilmiş glukoz intoleransı %60-80 ve diyabet %20-60 arasında değişir (3,5,15,17). Açlık serum glukoz seviyesi normal kalabildiği için hastalarda DM subklinik olabilir. Böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamak gerekir (17). Hastaların birçoğunda, kronik karaciğer hastalığının erken evrelerinden itibaren insülin direnci ve glukoz intoleransı görülmektedir (88,89). Diyabet klinik olarak karaciğer fonksiyonunun kötüleştiğini ortaya koyar nitekim hepatojenöz diyabet ilerlemiş karaciğer hastalığının göstergesi olarak değerlendirilebilir (90). Hepatojenöz diyabetin doğal gelişimi, mikroanjyopati ile daha az ilişkili olduğundan, kalıtsal tip 2 DM'den farklıdır. Bununla birlikte,

siroz ve diyabetik olan hastalarda daha sık mortal siroz komplikasyonları görülmektedir (2,4,17).

Kronik karaciğer hastalığının etiyojisi hepatojenöz diyabet gelişiminde çok önemlidir.

2.3.1.1. Viral Hepatitler ve Hepatojenöz Diyabet:

Literatürde; viral hepatit ve siroza komplike olarak bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet geliştiğini gösteren birçok yayın vardır. Bu yayınlar arasında en çok değerlendirilen hepatotropik virüslerdir. HBV'nin pankreas adacık hücre hasarına sekonder glukoz metabolizmasını ekilediği gösterilmiştir (91). HBV DNA ve HBs Ag pozitif HBV enfeksiyonu ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı(BGT) olan hastaların bir çoğunda hem pankreatik asiner hem de adacık hücrelerinde insülin reseptör ve tirozin kinaz down regülasyonunda bozukluk ve beta hücre harabiyeti olduğu gösterilmiştir (91). Bir epidemiyolojik çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda Tip 2 DM prevalansı artmış bulunmuştur (92). Ancak başka bir çalışma da Tip 2 DM prevelansı ile HBV enfeksiyonu arasında ilişki gösterilememiştir (93). Son dönemlerde HCV ve bozulmuş insülin metabolizması ile ilgili daha çok ve daha inandırıcı çalışmalar yapılmıştır. Ulusal Sağlık ve Nutrisyon Kontrol Surveyinde (NHANES III) 40 yaş üstü HCV pozitif hastalarda tip 2 DM riski HCV negatif hastalara göre 3 kat artmış bulunmuştur. HCV genotipe bakılmaksızın diyabet için bir risk faktörüdür. HCV pozitif sirotik hastalarda da HCV negatif sirotik hastalara göre diyabet prevalansı daha yüksektir (94).

Narita ve ekibi yaptıkları bir çalışmada aile öyküsü olmayan ve açlık glukoz düzeyleri normal olan HCV pozitif hastaları değerlendirmiş ve 120 dakika oral glukoz tolerans testi HCV pozitif hastalarda %27.5 oranında BGT ve/veya DM olduğunu göstermiştir (95). BGT primer olarak azalmış periferik insülin sensitivitesi ile ilgilidir ancak araştırmalarda Beta hücre disfonksiyonu da gösterilmiştir. Diğer araştırmalarda da insülin sensitivitesinin fibrozis derecesiyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (96). Aslında son dönemlerde insülin

rezistansının hepatik fibrozis için bağımsız bir prediktör olduğu görüşünde yagınlaşmıştır (97).

HCV enfeksiyonunda insülin rezistansının mekanizması araştırılmış ve özellikle HCV tip 3 genotipi bulunan hastalarda gözlenen steatozisin insülin rezistansı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer bir mekanizma ise Hepatit C enfeksiyonunda gözlenen proinflamatuvar sitokin profilidir (98). HCV ile ilgili insülin rezistansı primer olarak karaciğerle ilgili olsa da kas ve adipoz dokuya etkisi hala tartışmalıdır (99). HCV pozitif BGT olan hastalarda karaciğer transplantasyonunu takiben glukoz profilinde düzelme saptanmıştır (85). Viral etyolojiye bağlı sirotik hastalarda da glukoz düzeyleri değerlendirilmiş ve bu hastalarda da bozulmuş insülin etkisi gözlenmiştir. HCV pozitif Child-Pugh Class B sirotik hastalarda açlıkta normal glukoz düzeyleri gözlenmesine rağmen gerek bazal şartlarda gerekse fizyolojik miks gıda stimülasyonu ile artmış insülin düzeylerine rastlanmıştır. Bu hastalarda insülin klirensi ve hepatik insülin çıkışı korunmuş olmasına rağmen beta hücrelerinde hipersekretuar yanıtı rastlanmıştır.

2.3.1.2. Alkolik Karaciğer Hastalığı ve Hepatojenöz Diyabet:

Hafif alkol alımının insülin rezistansı için ve kardiyovasküler hastalık riski için koruyucu rolü olduğunu gösteren birçok kanıt bulunsa da (100), aşırı derecede alkol tüketiminin glukoz metabolizmasını bozduğu; aşırı alkol alanlarda Tip 2 Diyabet riskinin normal alkol alanlara göre iki kat arttığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (101). Kronik etanol alımının pankreatik hasara yol açtığı ve adacık hücrelerinden insülin salınımını azaltarak yetersiz glisemik kontrole yol açtığı kesindir. Ayrıca adacık hücrelerine olan etkisine bakılmaksızın; alkolün yağ ve karbonhidrat metabolizmasını da bozarak glukoz metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda akut etanol verilmesinin ardından; etanolün oksidatif metabolizmada yağ ve karbonhidratın yerini aldığı ve glukozun non-oksidatif uzaklaştırılmasını engelleyerek; akut insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir (102).

Etanolün diyabetojenik etkisi sadece karaciğerde değil ayrıca periferik dokularda da gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde etanolün hem karaciğer hem adipoz dokuda bozulmuş insülin etkisine yol açtığı gösterilmiştir. Kronik etanol alımı ise insülinin hepatik reseptörlere bağlanma kapasitesini düşürmektedir (103). Ayrıca azalmış glikojenez ve artmış glikojenoliz ile birlikte bozulmuş glukoz metabolizmasının etanol-perfüze rat karaciğerine yol açtığı gösterilmiştir (104). Bu in-vitro çalışmalar in-vivo çalışmalarla da desteklenmiştir. Hem kronik hem akut alkol alımı insülin aracılı hepatik glukoz çıkışını suprese etmektedir ve insülin aracılı azalmış hepatik glukoz alımına yol açmaktadır (105). Benzer etkiler izole olarak kas hücrelerinde de gösterilmiştir (105). Alkol maruziyetinin moleküler düzeyde araştırılması yapıldığında da karaciğer, kas ve adipoz dokuda alkolün glukoz metabolizmasına direkt etkileri gösterilmiştir. Ratlarda akut ve kronik alkol maruziyeti; sadece karaciğerde insülin reseptör, insülin reseptör substrat 1 ve 2'nin insülinle indüklenmiş fosforilasyonunu, kas, karaciğer ve adipoz dokuda da fosfatidil inositol 3 kinaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (105).

Ayrıca etanolün indüklediği karaciğer hasarı TNF-alfa ,IL-1beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle birlikte oksidatif strese yol açar (106). Kronik inflamasyon ve oksidatif stres karaciğer hasarını tetikler ; karaciğer stellat hücresi ve ekstra sellüler matriks üretimi aktive olur (107) ve bu durum insülin sensitivitesinde major rol oynar.

2.3.1.3. Karaciğer Sirozu, Hepatosellüler Kanser ve Hepatojenöz Diyabet:

Tip 2 diyabetin ve hepatojenöz diyabetin sirozun ve HCC'nin kliniğine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Kesitsel retrospektif çalışmalar, etiyojisi ne olursa olsun siroz hastalarında, DM'nin komplikasyonların yüksek riskiyle bağlantılı olduğunu gösterir (5,108-110).

Portal hipertansiyonun kendi başına insülin rezistansına etkisi yıllardır araştırılmaktadır ve yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Portal hipertansiyonda splanknik sirkülasyonu sağlamak için gözlenen

spontan porto-sistemik şant gibi adaptif modifikasyonların sistemik hiperinsülineminin nedeni olduğu düşünülmektedir (111). Bu hipotezi destekleyen temel bulgular glukagonun splanknik çıkışının artması (112,113); ve insülin klirensinin azalmasıdır (114,115).

Yapılan çalışmalar portal hipertansiyonun sistemik insülin düzeyini arttırarak ve sistemik hiperinsülinemi ile muhtemelen insülin reseptör down-regülasyonu ile insülin rezistansı gelişimine yol açtığını göstermektedir.

Tip 2 DM HCC oluşumu için risk faktörü olarak kabul görmektedir. Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonu ve alkolik karaciğer sirozu ile birlikte hepatojenöz diyabet HCC riskini 10 kat arttırır (1,2).

2.3.2. Hepatojenöz Diyabetin Patofizyolojisi

Hepatojenöz diyabetin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. Periferik dokularda (yağ ve kas dokusu) insülin direnci, glukoz metabolizması bozukluğunda merkezi bir rol oynar (1,2,11,13-16,116). Hasarlı karaciğer ve portosistemik sapmalarla azalmış insülin ekskresyonu, kontra-insülin hormonların (glukagon, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, serbest yağ asitleri ve sitokinler) artması hiperinsülinemi ile sonuçlanır (2,11,14,16). Ayrıca karaciğer hastalığında; HCV, alkol, ve demir infiltrasyonu gibi genetik ve çevresel faktörlerin ve bazı etiyolojik etmenlerin, pankreasın β -hücrelerinin insülin sekresyon aktivitesine zarar verdiğine dair söylemler de vardır (116). Sonuçta glukoz intoleransı aynı anda oluşan iki anormallikten kaynaklanmaktadır: 1) periferik insülin direnci ve 2)insülin etkisindeki bozulmayı gidermek için fazla insülin salgılaması gereken β -hücrelerinin yetersiz yanıt vermesi. Diğer yandan insülin sekresyonunda ilerleyen bozuklukla beraber açlık hiperglisemisi ve diyabetik glukoz toleransına yol açan hepatik insülin direnci sonucu DM gelişir (13,14).

Hepatojenöz diyabet ve tip 2 DM arasındaki ayrım zor olabilir. Hepatojenöz diyabet ve tip 2 DM'li hastaları karşılaştıran bir çalışmada, tokluk plazma glukozunun, açlık plazma glukozuna oranı, açlık insülini ve HOMA-İnsülin Direnci indeksinin net bir biçimde hepatojenöz diyabetli hastalarda

daha yüksek olduğu görölmüştür. Bununla beraber karaciğer sirozunda insülin direnci tip 2 DM'den daha yüksektir ve karaciğer sirozunda hiperinsülineminin önemli bir mekanizması olabilir (117).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Vaka Seçimi

Bu çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde Ocak 2007-Temmuz 2010 tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş olan kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser tanılı olguların dosyaları ve epikrizleri incelenmiştir.

Öyküsünde diabetes mellitus, pankreatik hastalık ve etyolojisinde otoimmün, biliyer ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hemokromatozis, Wilson ve diğer metabolik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakılarak çalışmaya 186 hasta (90 kronik hepatit, 80 karaciğer sirozu, 16 hepatosellüler kanser) dahil edilmiştir.

186 hastanın dosyaları ve epikrizlerindeki açlık kan şekeri düzeyleri (en az 3 farklı zamanda bakılmış olan) normoglisemi (NG) (100 mg/dl nin altında), bozulmuş açlık glukozu (BAG) (100 mg/dl ile 125 mg/dl arasında) ve diyabet (DM) (126 mg/dl ve üstü) açısından yaş, cinsiyet, etyoloji (HBV, HCV, alkol ve kriptojenik) ve hastalık grubuna (kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser) göre, sirozu ve hepatosellüler kanser tanısı olan olgular ise ayrıca child-pugh ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoruna göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

İstatistik

Araştırmanın analizleri SPSS for Windows 15.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Katagorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Sürekli değişken olarak yer alan yaş değerlerinin hastalık durumuna farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi varyans analizi (ANOVA) kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel testler 0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Etik Kurul Onayı:

Eylül 2010 tarihinde alınmıştır.

IV. BULGULAR

Kronik hepatit, siroz ve HCC hastalarının yaş ortalamaları sırasıyla 47.37 ± 15.64 , 60.15 ± 11.88 , 61.50 ± 11.51 idi ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklıydı ($p=0.00$). Bu farkın kronik hepatitlilerde yaş ortalamasının siroz ve HCC'li olgulara göre daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Yaş Ortalamaları

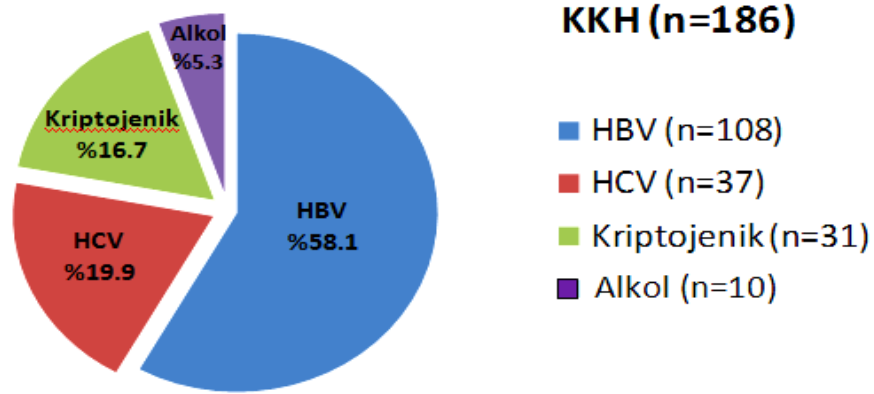
| | Kr. Hepatit (n=90) | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Yaş | 47.37 ± 15.64 | 60.15 ± 11.88 | 61.50 ± 11.51 | 0.000 |

Kronik hepatit, siroz ve HCC hastalarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, kr hepatitli olgular 56 (%62.2) erkek ve 34 (%37.8) kadın, sirozlular 50 (%62.5) erkek ve 30 (%37.5) kadın, HCC'liler 13 (%81.3) erkek ve 3 (%18.7) kadın olgudan oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından hastalık grupları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.322$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

| | Kr. Hepatit (n=90) | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|--------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Erkek | %62.2 (n=56) | %62.5 (n=50) | %81.3 (n=13) | 0.322 |
| Kadın | %37.8 (n=34) | %37.5 (n=30) | %18.7 (n=3) | |

Tüm kronik karaciğer hastalarında etyolojilerin dağılımına bakıldığında %58.1 (n=108) HBV, %19.9 (n=37) HCV, %5.3 (n=10) alkolün etken olduğu, %16.7 (n=31) hastada ise herhangi bir etyoloji saptanamadığı (kriptojenik) görülmüştür (Şekil 1).



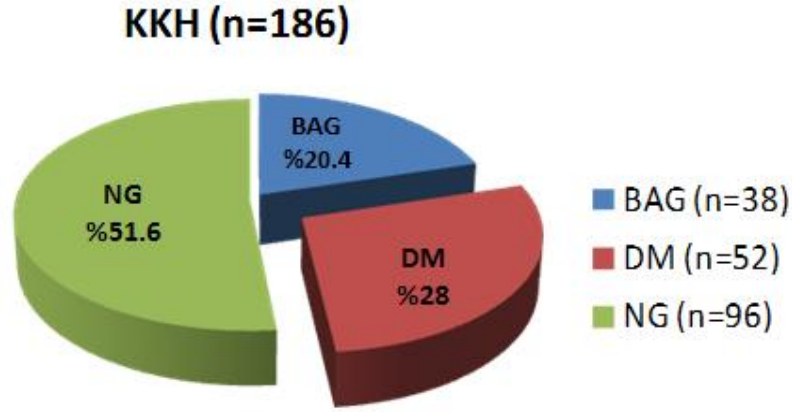
Şekil 1: Tüm KKH'da etyolojik dağılım

Kronik hepatitlilerde %76.7 (n=69) HBV, %23.3 (n=21) HCV etyolojik neden iken, alkol ve kriptojenik nedenli olgu yoktu. Sirozlu olgular %33.7 (n=27) HBV, %16.3 (n=13) HCV, %11.3 (n=9) alkol ve %38.7 (n=31) kriptojenik etyolojiye sahipti. HCC'li olguların etyolojisi %75.0 (n=12) HBV, %18.8 (n=3) HCV ve %6.2 (n=1) alkolden kaynaklanmaktaydı. Etiyolojik dağılım açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.000). İleri analizler yapıldığında, bu farkın kronik hepatitli olguların sadece viral (HBV, HCV) etyolojiye sahip olmaları ve sirozlu olgularda, kronik hepatit ve HCC'den farklı olarak, daha fazla alkol ve kriptojenik etyoloji bulunmasından kaynaklandığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalıkların Etiyolojiye göre Dağılımı

| | Kr. Hepatit (n=90) | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| HBV | %76.7 (n=69) | %33.7 (n=27) | %75.0 (n=12) | 0.000 |
| HCV | %23.3 (n=21) | %16.3 (n=13) | %18.8 (n=3) | |
| Alkol | - | %11.3 (n=9) | %6.2 (n=1) | |
| Kriptojenik | - | %38.7 (n=31) | - | |

Tüm karaciğer hastalarında %51.6 (n=96) normoglisemi saptanırken, bozulmuş açlık glukozu sıklığının %20.4 (n=38) ve diyabet sıklığının %28 (n=52) olduğu görülmüştür. DM ve BAG birlikte değerlendirildiğinde bu oranın %48.4'e (n=90) çıktığı saptanmıştır (Şekil 2)



Şekil 2: Tüm KKH ve glukoz düzeyine göre durumları

Hastalık grupları açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerine göre normoglisemi (NG), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve diabetes mellitus (DM) olarak sınıflandırıldı. Buna göre kronik hepatitlilerde %62.2 (n=56) NG, %17.8 (n=16) BAG ve %20 (n=18) DM saptandı. Sirozlu olgularda %40 (n=32) NG, %23.8 (n=19) BAG ve %36.2 (n=29) DM olduğu görüldü. HCC'li olgularda ise %50 (n=8) NG, %18.8 (n=3) BAG ve %31.2 (n=5) DM olduğu saptandı. Tüm hastalık grupları beraber değerlendirildiğinde normoglisemik, BAG ve DM'ye sahip olguların dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.064) (Tablo 9). Yapılan ileri analizlerde sirozlu olgularda kronik hepatitlilere göre DM ve BAG'nin istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü (p=0.004) (Tablo 10).

Tablo 9. Hastalıklar ve Kan şekerleri

| | Kr. Hepatit (n=90) | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| NG | %62.2 (n=56) | %40 (n=32) | %50 (n=8) | 0.064 |
| BAG | %17.8 (n=16) | %23.8 (n=19) | %18.8 (n=3) | |
| DM | %20 (n=18) | %36.2 (n=29) | %31.2 (n=5) | |

Tablo 10. Siroz ve kronik hepatitli olgularda glukoz metabolizma bozuklukları

| | Kr. Hepatit (n=90) | Siroz (n=80) | p |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------|----------|
| NG | %62.2 (n=56) | %40 (n=32) | 0.004 |
| BAG + DM | %37.8 (n=34) | %60 (n=48) | |

Siroz ve HCC'li olgularda child-pugh skorlamasına göre evre A, B ve C olan hastaların dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=0.559$). Sirozlu olgular %20 ($n=16$) Child A, %43.8 ($n=35$) Child B ve %36.2 ($n=29$) Child C iken, HCC'liler ise %18.8 ($n=3$) Child A, %31.2 ($n=5$) Child B ve %50 ($n=8$) Child C idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalıkların Child Pugh Evresine Göre dağılımı

| | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|----------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Child A | %20 (n=16) | %18.8 (n=3) | 0.559 |
| Child B | %43.8 (n=35) | %31.2 (n=5) | |
| Child C | %36.2 (n=29) | %50 (n=8) | |

Siroz ve HCC'lilerde MELD skoruna göre 14 puan ve altı ile 15 puan ve üstü olan hastaların dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=0.201$). Sirozlu olguların %55'i ($n=44$) MELD skoru ≤ 14 ve %45'i ($n=36$) MELD skoru ≥ 15 iken, HCC'li olguların ise %37.5'i ($n=6$) MELD skoru ≤ 14 ve %62.5'i ($n=10$) MELD skoru ≥ 15 olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalıkların MELD Skoruna Göre Dağılımı

| | Siroz (n=80) | HCC (n=16) | p |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| MELD ≤ 14 | %55 (n=44) | %37.5 (n=6) | 0.201 |
| MELD ≥ 15 | %45 (n=36) | %62.5 (n=10) | |

Kronik karaciğer hasta gruplarında etyolojilerin açlık kan şekeri düzeyine göre NG, BAG ve DM sıklığının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.047$). HBV'li olgularda %61.1 ($n=66$) NG, %16.7 ($n=18$) BAG ve %22.2 ($n=24$) DM saptandı. HCV etyolojisine sahip hastalarda %43.2 ($n=16$) NG, %18.9 ($n=7$) BAG ve %37.9 ($n=14$) DM bulundu. Alkole bağlı gelişen karaciğer hastalarında %40 ($n=4$) NG, %40 ($n=4$) BAG ve %20 ($n=2$) DM olduğu görüldü. Etiyolojisi aydınlatılamamış kriptojenik karaciğer hastalarında ise %32.3 ($n=10$) NG, %29 ($n=9$) BAG ve %38.7 ($n=12$) DM olarak saptandı. Ayrıca tüm etyolojik gruplar NG ve BAG+DM şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.017$) (Tablo 13). Yapılan ileri incelmelerde bu farkın kriptojenik kronik karaciğer hastalığına sahip olgularda HBV'li olgulara göre istatistiksel anlamlı ölçüde daha yüksek BAG+DM olmasından kaynaklandığı görüldü ($p=0.004$). Ayrıca HCV'li olgularda HBV'lilere göre daha yüksek oranda BAG+DM saptanmasına karşın, sınırda istatistiksel anlamsızlık saptandı ($p=0.058$) (Tablo 14).

Tablo 13. Etyoloji ve Kan Şekeri

| | HBV (n=108) | HCV (n=37) | Alkol (n=10) | Kriptojenik (n=31) | p |
|------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|----------|
| NG* | %61.1 (n=66) | %43.2 (n=16) | %40 (n=4) | %32.3 (n=10) | 0.047 |
| BAG | %16.7 (n=18) | %18.9 (n=7) | %40 (n=4) | %29 (n=9) | |
| DM | %22.2 (n=24) | %37.9 (n=14) | %20 (n=2) | %38.7 (n=12) | |
| BAG + DM* | %38.9 (n=42) | %56.8 (n=21) | %60 (n=6) | %67.7 (n=21) | 0.017* |

*NG-BAG+DM Karşılaştırılması

Tablo 14. HBV, HCV ve Kriptojenik Etyoloji ve glukoz metabolizma bozuklukları

| | HBV ^{*Δ} (n=108) | HCV [*] (n=37) | Kriptojenik ^Δ (n=31) | p |
|-----------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|--------------------|
| NG | %61.1 (n=66) | %43.2 (n=16) | %32.3 (n=10) | 0.058 [*] |
| BAG + DM | %38.9 (n=42) | %56.8 (n=21) | %67.7 (n=21) | 0.004 ^Δ |

HBV-HCV karşılaştırma

^ΔHBV-Kriptojenik karşılaştırma

Child A, B ve C skorlu olgulara açlık kan şekeri düzeyine göre NG, BAG ve DM dağılımı açısından bakıldığında, istatistiksel anlam taşıyan bir fark saptanmadı (p=0.781). Child A hastalarda %42.1 (n=8) NG, %31.6 (n=6) BAG ve %26.3 (n=5) DM olduğu görüldü. Child B olgularda %45.0 (n=18) NG, %20.0 (n=8) BAG ve %35.0 (n=14) DM saptanırken, Child C olgularda ise %37.8 (n=14) NG, %21.6 (n=8) BAG ve %40.5 (n=15) DM olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. CHİLD PUGH ve Kan Şekeri

| | Child A (n=19) | Child B (n=40) | Child C (n=37) | p |
|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| NG | %42.1 (n=8) | %45.0 (n=18) | %37.8 (n=14) | 0.781 |
| BAG | %31.6 (n=6) | %20.0 (n=8) | %21.6 (n=8) | |
| DM | %26.3 (n=5) | %35.0 (n=14) | %40.5 (n=15) | |

MELD skoruna göre 14 puan ve altı ile 15 puan ve üstü olan hastalarda açlık kan şekeri düzeyine göre NG, BAG ve DM dağılımı açısından bakıldığında, istatistiksel anlam taşıyan bir fark saptanmadı ($p=0.423$). MELD skoru ≤ 14 olan olgularda %42 (n=21) NG, %18 (n=9) BAG ve %40 (n=20) DM olduğu görüldü. MELD skoru ≥ 15 olan olgularda ise %41.3 (n=19) NG, %28.3 (n=13) BAG ve %30.4 (n=14) DM saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. MELD ve Kan Şekeri

| | MELD ≤ 14 (n=50) | MELD ≥ 15 (n=46) | p |
|------------|---|---|----------|
| NG | %42 (n=21) | %41.3 (n=19) | 0.423 |
| BAG | %18 (n=9) | %28.3 (n=13) | |
| DM | %40 (n=20) | %30.4 (n=14) | |

V. TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) glukoz metabolizmasında çeşitli bozukluklar tarif edilmiş olup, özellikle diabetes mellitus (DM) görülme sıklığının genel populasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik siroz, kronik hepatit C ve hemokromatozisin, DM ile daha sık beraberlik gösterdiği belirtilmektedir (12). Sirozun komplikasyonu olarak gelişen DM “hepatojenez diyabet” olarak bilinmektedir, ancak hastaların birçoğunda, kronik karaciğer hastalığının erken evrelerinden itibaren insülin direnci ve glukoz intoleransı görülmektedir (89,118).

Hepatojenöz diyabetin patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. Periferik dokulardaki (karaciğer, kas ve yağ dokusu) insülin direnci, glukoz metabolizma bozukluğunda merkezi bir rol oynamaktadır (1,2,11,13-16,116). Hasarlı karaciğer ve portosistemik şantlar ile azalan insülin ekstraksiyonu, hiperinsülinemi ve kontra-insülin hormonlarda (glukagon, büyüme hormonu, insülin-benzeri büyüme faktörü, serbest yağ asitleri ve sitokinler) yükselme görülür (2,11,14,16). Ayrıca karaciğer hastalığında; HCV, alkol, ve demir infiltrasyonu gibi genetik ve çevresel faktörlerin ve bazı etiyolojik etmenlerin, pankreasın β -hücre hasarı ile insülin sekresyon aktivitesini azalttığına dair veriler mevcuttur (116).

Günümüzde kronik karaciğer hastalıkları ve insülin rezistansı arasındaki ilişki iyice ortaya konulmuş olup, insülin rezistansının sadece NASH'de değil diğer KKH'da da fibrozis gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine olan spesifik etkisinin yanı sıra; sitokin, hormon üretimi ve büyüme faktörleri üzerine etkisi ve non-parankimal karaciğer hücrelerine etkisi ile fibrojenesis ve kronik karaciğer hastalığının progresyonuna yol açtığı da gösterilmiştir (87).

Diyabet, karaciğer sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırır ancak tip 2 diyabet ve hepatojenez diyabetin siroz ve HCC'nin kliniğine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır (5,108-110). Karaciğer

transplantasyonu için sırada bekleyen, siroz ve refrakter asitli hastalarda yapılan bir çalışmada, HCC ve DM'nin, Child-Pugh değeri dışında, tahmini bağımsız bir mortalite faktörü olduğu gözlenmiştir (119). Başka bir çalışmada DM ve glukoz intoleranslı sirozlularda, glukoz intoleransı bulunmayan sirozlu olgulardan önemli ölçüde yüksek mortalite oranı (sırasıyla %44, %32 ve %5) saptanmıştır (17). Ayrıca tip 2 DM, HCC oluşumu için bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. HBV, HCV ve alkole bağlı karaciğer sirozu ile gelişen hepatojenez diyabet HCC riskini 10 kat artırmaktadır (1,2). HCC ve DM'li hastalarda mortalite riski DM'siz HCC hastalarından daha fazladır (120).

Kronik karaciğer hastalıklarında etyoloji, karaciğer hasarının derecesi ve tanı kriterlerine bağlı olarak, rapor edilmiş glukoz intoleransı %60-80 ve diyabet %20-60 arasında değişmektedir (3,5,15,17). Bizim çalışmamızda tüm karaciğer hastalarında diyabet sıklığının %28 ve bozulmuş açlık glukozu sıklığının %20.4 olduğu görülmüştür. Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışmasında (TURDEP) ülkemizde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansının sırasıyla %7.2 ve %6.7 olduğu düşünülürse, karaciğer hastalığı ile glukoz metabolizma bozukluğu birlikteliğinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir (72).

Sirozun erken evresinde DM'nin klinik belirtisi hemen hemen yok gibidir. Açlık serum glukoz seviyesi normal kalabildiği için hastalarda karaciğer sirozuyla kompanse DM subklinik olabilir. Böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamak gereklidir. Normal açlık serum glukozu olan ve aile geçmişinde tip 2 DM bulunmayan sirotik hastalarda yapılan bir çalışmada, OGTT ile %77 kadarında DM ya da glukoz intoleransı tanımlanmış olup, bu vakaların %38'inde DM'nin subklinik olduğu görülmüştür (17). Bizim çalışmamızın da retrospektif yapıldığı ve hastaların sadece açlık kan şekeri düzeylerine bakılarak değerlendirildiği göze alınırsa, bu hastalara OGTT yapıldığında daha yüksek oranda DM saptanabileceği akla gelmektedir.

Diyabet klinik olarak karaciğer fonksiyonunun kötüleştiğini ortaya koyar, nitekim hepatojenez diyabet ilerlemiş karaciğer hastalığının göstergesi olarak değerlendirilebilir (90). İlerlemiş karaciğer hastalığı bulguları olan,

dekompanze veya ileri evre sirozlu olgularda glukoz metabolizma bozukluğu ve DM'ye daha sık rastlanmaktadır (90). Yapılan bir çalışmada 465 HCC'li olgu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HCC ile DM birlikteliği yüksek olarak bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser (HCC) tanılı olgularda normal, BAG ve DM dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmamakla birlikte siroz ve HCC'li olgularda kronik hepatitlilere kıyasla DM daha yüksek oranda saptandı ($p=0.064$). Ayrıca yapılan ikili analizlerde sirozlu olgularda kronik hepatitlilere göre DM ve BAG'nin birlikte istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ($p=0.004$). Bu noktada özellikle sirozlu ve HCC'li olgularda daha sık görülen diyabetin erken tanı ve tedavisi, karaciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmemesi, komplikasyonların önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli olabilir.

Child-Pugh ve Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlamaları her ikisi de sirotik hastalarda kısa ya da uzun dönemde morbidite, mortilite ve prognozu gösteren, albümin, bilirubin, kreatinin, protrombin zamanı, asit, ensefalopati ve yaş gibi parametreleri içerirken, DM ya da glukoz intoleransını içermezler (122,123). Diğer taraftan ileri evre sirozlu olgularda diyabet prevalansının yüksek olduğu bilinmekte olup, dolayısıyla Child ve MELD skorlarına göre ileri evre olgularda da DM ve glukoz metabolizma bozukluğu prevalansının da artabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda siroz ve HCC'li olgular arasında Child A,B,C ve MELD skorunun 14 ve altı ile 15 ve üstü dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.559$, $p=0.201$). Child skorlamasına göre A,B ve C skorlu olguların açlık kan şekeri düzeylerine göre normoglisemi, BAG ve DM dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.781$). Aynı şekilde MELD skoruna göre 14 ve altı ile 15 ve üstü olguların normoglisemi, BAG ve DM'ye göre dağılımı açısından da fark saptanmadı ($p=0.423$). MELD skoru cut-off değeri 20 alınır, bu değer altı ve üstündeki olgular karşılaştırıldığında da bir fark görülmedi. Bu noktada ilerlemiş karaciğer hastalığı olan olgularda normal kan şekeri düzeyleri olsa da OGTT ile muhtemel glukoz metabolizma

bozukluklarının ortaya konulmasıyla ve ayrıca hasta sayısının artırılarak yapılacak geniş ölçekli çalışmalar sonucunda, ilerlemiş karaciğer hastalığı göstergeleri (Child-Pugh ve MELD skorlamaları) ile diyabet arasındaki ilişki daha açık şekilde ortaya konulabilir.

Kronik karaciğer hastalığının etyolojisi, hepatojenöz diyabet gelişiminde çok önemli olup özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkol, HCV ve hemokromatozise bağlı karaciğer hastalıklarıyla DM birlikteliği daha sık olduğu bilinmektedir (1-3,92,94). Tip 2 DM, NAFLD gelişimi için belirgin bir risk faktörü olup, diyabetiklerde non-diyabetik hastalara göre NAFLD ve HCC gelişme riski önemli ölçüde daha fazladır. Yağlı karaciğer; sıklıkla obezite, tip 2 DM ve dislipidemi ile oluşan metabolik sendromun bir parçası olarak meydana gelen insülin direnci varlığında, başlıca karaciğer hücrelerinde trigliserid ve yağ birikimi sonucu oluşur (124). NAFLD'nin ciddi bir sonucu olan non-alkolik steatohepatitli (NASH) hastaların %30-45'inde tip 2 DM varlığı şaşırtıcı değildir; sadece steatoza değil, doku enflamasyonuna, hücre hasarına ve fibrozise sebep olur (108). NASH prevalansı %2-3 olarak tahmin edilmekte olup, siroz ve HCC gelişimine neden olabilmektedir. Günümüzde kriptojenik sirozun en önemli sebebi olarak düşünülmektedir (125,126). Bu noktada DM ile ilişkisi çok belirgin olarak ortaya konmuş olan ve kronik karaciğer hastalığına yol açan etyolojik nedenlerden NAFLD, hemakromatozis gibi hastalıklara bağlı gelişen karaciğer hastaları çalışmamıza alınmadılar.

Literatürde; viral hepatit ve sonrasında gelişen siroz ile bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet geliştiğini gösteren birçok yayın vardır. HBV'nin pankreas adacık hücre hasarına sekonder glukoz metabolizmasını ekilediği gösterilmiştir (91). Bazı çalışmalar da kronik HBV enfeksiyonu ile DM arasında artmış birliktelik saptanırken, bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (92,93).

Kronik HCV'li hastalarda, yaklaşık olarak %40'ın üzerinde glukoz intoleransı ve %17'den fazla DM gibi metabolik anormallikler rapor edilmiştir (92,127-129). Ayrıca kronik HCV'li olguların %30-70'inde yağlı karaciğer

görülmüştür (130). The National Health and Nutrition Examination Survey'de (NHANES III), 40 yaşın üzerinde kronik HCV'li hastalarda non-C kronik hepatitli hastalara oranla 3 kat daha fazla DM riski tanımlanmıştır (131). HCV pozitif sirotik hastalarda da HCV negatif sirotik hastalara göre diyabet prevalansı daha yüksektir (94). İnsülin direncine neden olan HCV ve DM mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Vücut kitle indeksi ve fibrozis derecesine bakılmaksızın HCV'nin primer olarak periferik insülin duyarlılığında azalmaya yol açarak, insülin direncini indüklediği gözlemlenmiştir. Ayrıca pankreas beta hücre disfonksiyonu da gösterilmiştir (12,18,132).

Bizim çalışmamızda kriptojenik (%67.7), HCV (%56.8) ve alkole (%60) bağlı karaciğer hastalarında, HBV'li (%38.9) olgulara göre daha yüksek oranda BAG ve DM saptandı ($p=0.017$). Yapılan ikili analizlerde bu farkın özellikle kriptojenik ile HBV'li olgular arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü ($p=0.004$). Herhangi bir etyolojik neden saptanamayan ve kriptojenik olarak nitelendirilen olgularımızda, glukoz metabolizma bozukluklarının (BAG veya DM) daha fazla görülmesinin; bu olguların pek çoğundan, NASH ve otoimmünitenin sorumlu olabileceği ve bu patolojilerin DM ile yüksek birliktelik göstermesinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca literatürle uyumlu şekilde, HCV'li olgularda HBV'lilere göre daha yüksek oranda BAG veya DM saptanmasına karşın, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.058$).

Alkolik karaciğer hastalığında diyabet riski artmıştır (133). Etanol diyabetojenik etkisini hem karaciğerde hemde diğer periferik dokularda insülin rezistansına yol açarak göstermektedir (103-105). Öte yandan kronik alkolik hastalarda çoğunlukla DM ile sonuçlanan kronik pankreatik hasar ve pankreatik adacık β -hücrelerinde tahribat görülür (1). Bizim çalışmamızda alkolik karaciğer hastalarının %60'ında BAG veya DM bulunmasına rağmen, olgu sayısının çok az olması bu durumun anlamlılık düzeyini azaltmaktadır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) çeşitli düzeylerde glukoz metabolizma bozuklukları ve diabetes mellitus (DM) sıklığı artmıştır. Sirozun komplikasyonu olarak gelişen diyabet “hepatojenöz diyabet” olarak bilinmektedir, ancak hastaların birçoğunda KKH'nin erken evrelerinden itibaren insülin direnci ve glukoz intoleransı görülmektedir. Hastalığın etyolojisi ve evresi hepatojenöz diyabet gelişimi açısından önemlidir. Diyabet, karaciğer sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Ancak tip 2 diyabet ve hepatojenöz diyabetin siroz ve HCC'nin kliniğine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Karaciğer transplantasyonu için sırada bekleyen, siroz ve refrakter asitli hastalarda DM'nin, Child-Pugh değeri dışında, tahmini bağımsız bir mortalite faktörü olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tip 2 DM, HCC oluşumu için bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. HBV, HCV ve alkole bağlı karaciğer sirozu ile gelişen hepatojenöz diyabet HCC riskini 10 kat artırmaktadır.

Kronik karaciğer hastalıklarında etyoloji, karaciğer hasarının derecesi ve tanı kriterlerine bağlı olarak, rapor edilmiş glukoz intoleransı %60-80 ve diyabet %20-60 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda tüm karaciğer hastalarında diyabet sıklığının %28 ve bozulmuş açlık glukozu sıklığının %20.4 olduğu görülmüştür. Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışmasında (TURDEP) ülkemizde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansının sırasıyla %7.2 ve %6.7 olduğu düşünülürse, karaciğer hastalığı ile glukoz metabolizma bozukluğu birlikteliğinin literatürle uyumlu şekilde oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda yine literatürle uyumlu olarak sirozlu olgularda kronik hepatitlilere göre BAG ve DM'nin artmış olduğu görüldü. Bu noktada ilerlemiş karaciğer hastalıklarında sık görülen diyabetin erken tanı ve tedavisiyle morbidite ve mortalitenin azalması beklenebilir.

KKH'nda diyabet gelişiminde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol, hemokromatozis gibi etyolojik nedenlerin önemi bilinmektedir. Son dönemde özellikle HCV'li olgularda diyabet sıklığının artmış olduğuna dair

yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da HCV, alkol ve kriptojenik karaciğer hastalıklarında HBV'lilere göre artmış DM ve BAG sıklığı gözlenmiştir.

Child-Pugh ve Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlamaları her ikisi de sirotik hastalarda kısa ya da uzun dönemde morbidite, mortalite ve prognozu gösteren, albümin, bilirubin, kreatinin, protrombin zamanı, asit, ensefalopati ve yaş gibi parametreleri içerirken, DM ya da glukoz intoleransını içermezler. Diğer taraftan ileri evre sirozlu olgularda diyabet prevalansının yüksek olduğu bilinmekte olup, dolayısıyla Child ve MELD skorlarına göre ileri evre olgularda da DM ve glukoz metabolizma bozukluğu prevalansının da artabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda siroz ve HCC'li olgular arasında Child A,B,C ve MELD skorunun 14 ve altı ile 15 ve üstü dağılımları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Normal açlık serum glukozu olan ve aile geçmişinde tip 2 DM bulunmayan sirotik hastalarda yapılan bir çalışmada, OGTT ile %77 kadarında DM ya da glukoz intoleransı tanımlanmış olup, bu vakaların %38'inde DM'nin subklinik olduğu görülmüştür. Bu noktada; sirozlu ve HCC'li olgular da DM'nin klinik belirtilerinin her zaman görülmediği; açlık serum glukoz seviyesinin normal kalabildiği ve böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamak gerektiği unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızın da retrospektif yapıldığı ve hastaların sadece açlık kan şekeri düzeylerine bakılarak değerlendirildiği göze alınırsa, bu hastalarda normal kan şekeri düzeyleri olsa da OGTT yapıldığında daha yüksek oranda DM ve glukoz metabolizma bozukluğu saptanabileceği ve böylece ilerlemiş karaciğer hastalığı göstergeleri (Child-Pugh ve MELD skorlamaları) ile diyabet arasındaki ilişkinin daha açık şekilde ortaya konulabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; yapılacak daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile 1) kronik karaciğer hastalığının kökeninde izole tip 2 DM'nin rolü; 2) sirotik hastaların doğal geçmişinde hepatojenöz diyabetin etkisi; 3)

hepatojenöz diyabetin erken teşhis ve tedavisinin (OGTT ile); mortaliteyi azaltmada etkisi; 4) karaciğer sirozu komplikasyonlarının yönetiminde DM kontrolünün yararları; 5) sirotik hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran DM mekanizmaları ve bu mekanizmaların yönetiminin hastalar üzerindeki etkisi; 6) sirozlu hastada diyabet yönetimi için daha net kılavuz ilkeler oluşturulması; 7) sirotik ve HCC'li hastalarda şu anda kullanılan değerler (Child-Pugh ve MELD değerleri) ile DM kombinasyonunun yapılmasıyla morbidite ve mortalite oranlarının tahmininde özgünlük ve hassasiyetin daha da artırılması sağlanabilir.

ÖZET

AMAÇ: Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) çeşitli düzeylerde glukoz metabolizma bozuklukları ve diabetes mellitus (DM) sıklığı artmıştır. Sirozun komplikasyonu olarak gelişen diyabet “hepatojenöz diyabet” olarak bilinmektedir, ancak hastaların birçoğunda KKH'nin erken evrelerinden itibaren insülin direnci ve glukoz intoleransı görülmektedir. Hastalığın etyolojisi ve evresi hepatojenöz diyabet gelişimi açısından önemlidir. Ayrıca, diyabet, karaciğer sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kronik karaciğer hastalığında (kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser) diabetes mellitus görülme sıklığı ile karaciğer hastalığı etyolojisi ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde Ocak 2007-Temmuz 2010 tarihleri arasında izlenmiş olan, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser (HCC) tanılı olguların dosyaları incelenerek, retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Öyküsünde diabetes mellitus, pankreatik hastalık ve etyolojisinde otoimmün, biliyer ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hemokromatozis, Wilson ve diğer metabolik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakılarak toplam 186 kronik karaciğer hastası (90 kronik hepatit, 80 siroz ve 16 hepatosellüler kanser) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların açlık kan şekerleri değerlendirilerek, normoglisemi (NG), bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve DM durumları saptanmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, etyoloji (HBV, HCV, alkol ve kriptojenik) ve hastalık grubuna (kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser) göre, sirozu ve hepatosellüler kanser tanısı olan olgular ise ayrıca child-pugh ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoruna göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Toplam 186 kronik karaciğer hastasında diyabet ve bozulmuş açlık glukozu sıklıklarının sırasıyla %28 ve %20.4 olduğu görüldü. Sirozlu olgularda DM ve BAG sıklığının kronik hepatitlilere göre istatistiksel olarak fazla olduğu görüldü ($p=0.004$). Child A,B,C ve MELD skorunun 14 ve altı ile 15 ve üstü şeklinde gruplandırılan olguların NG, BAG ve DM dağılımlarında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p:0.781$, $p=0.423$). Kriptojenik (%67.7), HCV (%56.8) ve alkole (%60) bağlı karaciğer hastalarında, HBV'li (%38.9) olgulara göre daha yüksek oranda BAG ve DM saptandı ($p=0.017$).

TARTIŞMA: Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) çeşitli düzeylerde glukoz metabolizma bozuklukları ve diabetes mellitus (DM) sıklığı artmıştır. Sirozun komplikasyonu olarak gelişen hepatojenöz diyabet karaciğer hastalığının progresyonunu hızlandırmakta, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde KKH'nda BAG ve DM prevalansının topluma göre yüksek olduğu saptandı. Yine literatürle uyumlu olarak sirozlu olgularda kronik hepatitlilere göre BAG ve DM'nin artmış olduğu görüldü. Bu noktada ilerlemiş karaciğer hastalıklarında sık görülen diyabetin erken tanı ve tedavisiyle morbidite ve mortalitenin azalması beklenebilir. KKH'nda diyabet gelişiminde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol, hemokromatozis gibi etyolojik nedenlerin önemi bilinmektedir. Son dönemde özellikle HCV'li olgularda diyabet sıklığının artmış olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da HCV, alkol ve kriptojenik karaciğer hastalıklarında HBV'lilere göre artmış DM ve BAG sıklığı gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabet, kronik karaciğer hastalıkları, hepatojenöz diyabet, siroz.

ABSTRACT

AIM: Frequency of defective glucose metabolism of various degrees and diabetes mellitus (DM) is increased in chronic liver diseases (CLD). Diabetes that develops as a complication of cirrhosis is known as “hepatogenous diabetes”, however insulin resistance and glucose intolerance is observed in most of the patients even during early stages of CLD. Etiology and stage of the disease is important for development of hepatogenous diabetes. Moreover, diabetes increases the morbidity and mortality of patients with liver cirrhosis. The aim of this study was to evaluate the relationship of the frequency of diabetes mellitus development with the etiology and severity of disease in chronic liver disease (chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer).

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study was carried out by investigating the files of patients followed up at the Internal Medicine Department of Celal Bayar University Hospital between January 2007 and July 2010, with the diagnosis of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). One hundred eighty six patients with chronic liver disease (90 chronic hepatitis, 80 cirrhosis and 16 hepatocellular carcinoma) were enrolled in the study excluding the ones with diabetes mellitus and pancreatic disease in their history as well as the ones who had autoimmune, biliary and nonalcoholic fatty liver disease, hemochromatosis, Wilson and other metabolic diseases in etiology. Fasting blood glucose levels of the patients were evaluated to determine the state of normoglycemia (NG), impaired fasting glucose (IFG) and DM. Patients were evaluated according to their age, gender, etiology (HBV, HCV, alcohol and cryptogenic) and disease group (chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma) and patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma were also grouped according to child-pugh and MELD (Model for End-Stage Liver Disease) scores.

RESULTS: Frequencies of diabetes and IFG were 28% and 20.4% respectively in 186 patients with chronic liver disease. It was seen that frequencies of DM and IFG in patients with cirrhosis were statistically significantly higher than those in patients with chronic hepatitis ($p=0.004$). Distribution of NG, IFG and DM were not detected to be significantly different between patients grouped as A, B, C according to Child or as 14 and below and 15 and above according to the MELD score. ($p=0.781$, $p=0.423$). DM and IFG were more found to be more frequent in patients with liver disease due to cryptogenic (67.7%), HCV (56.8%) and alcohol consumption (60%) compared to the cases with liver disease due to HBV (38.9%) ($p=0.017$).

DISCUSSION: Frequencies of impaired glucose metabolism of various degrees and DM are increased in patient with chronic liver disease (CLD). Hepatogenous diabetes which develops as a complication of cirrhosis, accelerates the progression of liver disease and increases the morbidity and mortality. In our study, prevalences of IFG and DM in CLD were higher than the general population in accordance with the previous literature. Similarly, IFG and DM were more frequent in patients with cirrhosis compared to the ones with chronic hepatitis again in concordance with previous literature. At this point, morbidity and mortality may be expected to decrease with early diagnosis and treatment of DM frequently observed in patients with CLD. Importance of etiological causes such as non-alcoholic fatty liver disease, alcohol, hemochromatosis for development of DM in CLD. Recent publications report increased frequency of diabetes in patients with HCV. In our study, increased frequency of DM and IFG were observed in patients with liver disease due to HCV, alcohol and cryptogenic etiology compared to the ones with HBV.

KEY WORDS: Diabetes, chronic liver disease, hepatogenous diabetes, cirrhosis.

KAYNAKLAR

1. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007;120:829-834.
2. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-743.
4. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:1822-1828.
5. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:677-681.
6. Spolarics Z, Ottlakan A, Lang CH, Spitzer JJ. Kupffer cells play a major role in insulin-mediated hepatic glucose uptake in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:455-460.
7. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Boden G. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism* 1993;42:477-481.
8. Casteleijn E, Kuiper J, van Rooij HCJ, Kamps JAAM, Kostter JF, van Berkel TJC. Hormonal control of glycogenolysis in parenchymal liver cells by Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1988;263:2699-2703.
9. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22:674-682.
10. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
11. Tappy L, Minehira K. New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:273-277.

12. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 21;15(3):280-8.
13. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-627.
14. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-149.
15. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaud MC, Strati F, Tisone G, Casciani CU, Capocaccia L. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:649-654.
16. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest* 1991;88:561-570
17. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, Suzuki M, Kanda T, Kawano S, Hiramatsu N, Hayashi N, Hori M. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-75.
18. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem: *Annals of Hepatology* 2009;8(1):January-March:13-20
19. Canchis W, Stevan A. Gonzalez, M. Isabel Fiel, Luis Chiriboga, Herman Yee, Brian R. Edlin, Ira M. Jacobson And Andrew H. Talal *Liver International* Volume 24 Issue 3 Page 198 - June 2004
Doi:10.1111/J.1478-3231.2004

20. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial Differences in Effectiveness Of Alpha-Fetoprotein For Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus Cirrhosis. Division Of Gastroenterology And Hepatology, Department Of Medicine, Stanford University School Of Medicine, Stanford, CA 94304-509, USA. 2002
21. Yurtaydin C. AÜ Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005:103-4
22. Kaymakoğlu S. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005:99-101
23. Desmet Vj, Gerber M, Hoofhagie Jh, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
24. Czaja AJ. Chronic active hepatitis: the challenge a new nomenclature. *Ann intern Med* 1993; 119:510-7.
25. Sleisenger & Fortdtand's Gastrointestinal and Liver Disease 6 th Edition volume 2 P:1130-1131
26. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection. *Hepatology* 2004;40:790-792.
27. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diver of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004;47:289-309.
28. Cakaloğlu Y, Kaymakoğlu S. Kronik hepatit B. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Kurs Kitabı. İstanbul: Arset Matbaacılık 2003:145-9.
29. McMahon BJ, Alvard WLM, Hail DB. et al. Acute Hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
30. Henry LC, Eugene RS, Michael FS, Willis CM eds. Schiff's Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott-Raven 8 edit, 1990;757-791.
31. Sonsuz A. Kronik Hepatit B ve C. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyumu 2007;58:79-90.

32. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39.
33. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2007;46(1):160-70.
34. Thompson A, Locarnini S, Visvanathan K. The natural history and the staging of chronic hepatitis B: time for reevaluation of the virus-host relationship based on molecular virology and immunopathogenesis considerations? *Gastroenterology*. 2007;133(3):1031-5.
35. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2005;34(Suppl.1):139-142.
36. Hyung Joon Yim and Anna Suk-Fong Lok. Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection: What We Knew in 1981 and What We Know in 2005. *Hepatology* 2006;43:173-181.
37. Özdemir S. Kronik Hepatit B ve D (delta). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyumu 2004;38:143-149.
38. Farci P. Delta hepatitis: an update. *Journal of Hepatology* 2003;39:212–219.
39. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J. Gen. Virol* 2000;81:1631–1648.
40. Pavio N, Lai MM. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system. *J Biosci* 2003;28:287-304.
41. Barth H, Liang TJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications. *Hepatology* 2006;44:527-535.
42. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık, Tekeli E, ed'ler. *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 208-19.
43. Çolakoğlu Y. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi 2005;95-7.
44. Seef LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:35-46.

45. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:1950-81.
46. Lo Re III V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2005; 81:376-82.
47. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology 2002; 36 (suppl 1):S179-84.
48. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). J Hepatol 2002; 37:117-23.
49. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004;38:151-157.
50. Lecomte E, Herbeth B, Pirolet P, Chancerelle Y, Arnaud J, Musse N, Paille F, Siest G, Artur Y. Effect of Alcohol Consumption on Blood Antioxidant Nutrients and Oxidative Stress Indicators, Am. J. Clin. Nutr. 1994;60:255-261
51. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company. 1999:549-558.
52. Raymond T. Chung, Daniel V. Podolsky. Cirrhosis and its complications. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005:1858-1859
53. Clinical, Virologic, And Pathologic Significance Of Elevated Serum Alpha-Fetoproteinlevels in Patients With Chronic Hepatitis C 1998:147-9
54. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983;3:928-31.
55. Esteban J, Gomez J, Martel M, et al. Hepatitis C. In: Viral Hepatitis, Wilson RA eds, New York. 1997:147-216
56. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıklar 2002:343-361

57. Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72
58. Eun SH, Kim YS, et al. Clinical usefulness of deltaMELD to predict the survival of patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatology* 2006;12:530-8.
59. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91.
60. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterology* 2003;98:1167.
61. Gianini E, Botta F, Testa R. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer. *Gastroenterology* 2003;125:993.
62. Memik F, Dolar E. *Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitabevi* 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49:626-653.
63. Yıldırım Y, Özyılkan Ö, Karakayalı H, Haberal M. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları. *International Journal of Hematology and Oncology* 2008;18(4):248-253.
64. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1263-72.
65. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372-80.
66. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
67. Gallo et al. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5.

68. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994;89:184-8.
69. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009;S:15-24
70. Williams G, Pickup CJ (Çeviri: T. Toktaş, ME Altınöz). Diyabet el kitabı. İstanbul: Sigma Publishing; 2004:24-5.
71. Satman I. Diyabetes Mellitusun epidemiyolojisi. Yenigün M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001;S:69-83.
72. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. The TURDEP Group: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
73. Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik Kitabı. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması. Ankara: Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2005:342-348.
74. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. İn Erdoğan G ed. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevleri. 2005:342-348.
75. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. İn Larsen RP, Kronenbers HM, Melmed S, Palonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia-USA. Lippincot. 2003:1485-1487.
76. American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes-2006-classification and diagnosis."Position Statement, *Diabetes Care*. 2006;29(1):4-20.
77. Yenigün M. Diyabetes Mellitusun fizyopatolojisi. Yenigün M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001;S:85-129.
78. Burant CF (Çeviri: M Özata).Tip 2 Diyabetin tıbbi tedavisi. İstanbul: Sigma Publishing;2004:1-6.

79. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2461-74.
80. Kanıgür G. Tip 2 Diabet'te insülin direncinin genetiği. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türk Diyabet Vakfı (Editör). Türk Diyabet Yıllığı 2002-2003. İstanbul: 2003;S:27-34.
81. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7:621–32.
82. Altuntaş Y. Tip 2 Diyabetes Mellitusun patogenezi. Yenigün M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001;S:219-36.
83. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Goldstein BJ, Wieland-Müller D (Eds.). (Çeviri: Akman AC). Tip 2 Diyabet. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti; 2004:1-2.
84. Perseghin G, Mazzaferro V, Piceni Sereni L, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703.
85. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable longterm course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1030-1040.
86. Picardi A, Gentilucci UV, Zardi EM, et al. TNFalpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23:229-235.
87. Paradis V, PerlemuterG, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001;34:738–744.
88. Romanelli RG, Gentilini P. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver* 1988;8:354-359

89. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-1119.
90. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;8:29-36
91. Shi DR, Dong CL, Lu L, Cong WT, Zhou Y. Relationship between glucose metabolic disorders and expression of insulin receptor in posthepatic cirrhosis hepatocyte and HBV DNA in pancreatic cells. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2003;17:372–374
92. Custro N, Carroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27:476–481.
93. Fraser GM, Harman I, Meller N, Niv Y, Porath A. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996;32:526–530.
94. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Simo R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27:1171–1175.
95. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004;41:132–138.
96. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279–283.
97. Sud A, Hui JM, Farrel GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239–1247.
98. Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, et al. Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein. *Virology* 2002;304:415–424.

99. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840–848.
100. Van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:263–267.
101. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000;23:18–22.
102. Shelmet JJ, Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE, Boden G. Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest* 1988;81:1137–1145.
103. Patel BC, D'Arville C, Iwahashi M, Simon FR. Impairment of hepatic insulin receptors during chronic ethanol administration. *Am J Physiol* 1991;261:199–205.
104. Mokuda O, Tanaka H, Hayashi T, Ooka H, Okazaki R, Sakamoto Y. Ethanol stimulates glycogenolysis and inhibits both glycogenesis via gluconeogenesis and from exogenous glucose in perfused rat liver. *Ann Nutr Metab* 2004;48:276–280.
105. Onishi Y, Honda M, Ogihara T, et al. Ethanol feeding induces insulin resistance with enhanced PI 3-kinase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:788–794.
106. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol* 2002;27:63–69.
107. Apte M. Oxidative stress: does it 'initiate' hepatic stellate cell activation or only 'perpetuate' the process?. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1045–1048.
108. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76
109. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-761

110. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:119-125.
111. Bosch J, Gomis R, Kravetz D, et al. Role of spontaneous portalsystemic shunting in hyperinsulinism of cirrhosis. *Am J Physiol* 1984;247: 206–212.
112. Sikuler E, Polio J, Groszmann RJ, Hendler R. Glucagon and insulin metabolism in a portal-hypertensive rat model. *Am J Physiol* 1987;253:110–115.
113. Raddatz D, Rossbach C, Buchwald A, Scholz KH, Ramadori G, Nolte W. Fasting hyperglucagonemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:268–274.
114. Petrides AS, De Fronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989;8:107–114.
115. Iwasaki Y, Ohkubo A, Kajinuma H, Akanuma Y, Kosaka K. Degradation and secretion of insulin in hepatic cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:774–779.
116. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:685-692.
117. Kim MG, Choi WC. [Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus] *Korean J Hepatol* 2006;12:524-529.
118. Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi G, Relli P, Matassi L, Romanelli RG, Gentilini P. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver* 1988;8:354-359.
119. Moreau R, Delege P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, Valla DC. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457-464.
120. Amarapurkar DN, Patel ND, Kamani PM. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC. *Ann Hepatol* 2008;7:148-151.

121. Balbi M, Donadon V, Ghersetti M, Grazioli S, Valentina GD, Gardenal R, Mas MD, Casarin P, Zanette G, Miranda C, Cimarosti P. Alcohol and HCV Chronic Infection Are Risk Cofactors of Type 2 Diabetes Mellitus for Hepatocellular Carcinoma in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Apr;7(4):1366-78.
122. Flores-Rendon AR, Gonzalez-Gonzalez JA, Garcia-Compean D, Maldonado-Garza HJ, Garza-Galindo AA. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2008;7:230-234.
123. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S100-107.
124. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883-889.
125. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669
126. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, Cerda-Contreras E, Uribe M. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4771-4775.
127. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care* 2006;29:1096-1101
128. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, Sobesky R, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Nicolas-Chanoine MH, Paradis V, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-423.

- 129.** Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
- 130.** Anty R, Gelsi E, Giudicelli J, Marine-Barjoan E, Gual P, Benzaken S, Saint-Paul MC, Sadoul JL, Huet PM, Tran A. Glucose intolerance and hypoadiponectinemia are already present in lean patients with chronic hepatitis C infected with genotype non-3 viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:671-677.
- 131.** Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-599.
- 132.** Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, Afeltra A. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Jul-Aug;22(4):274-83.
- 133.** Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with endstage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209-217.