

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA SERUM VİSFATİN,  
HBA1C, İNSÜLİN, C PEPTİD VE AÇLIK KAN ŞEKERİ (AKŞ)  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Huriye ÇAMLİBEL**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN**

**ŞANLIURFA**

**2014**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA SERUM VİSFATİN,  
HBA1C, İNSÜLİN, C PEPTİD VE AÇLIK KAN ŞEKERİ (AKŞ)  
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Huriye ÇAMLİBEL**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 14012 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, eğitim ve öğretimime büyük katkıda bulunan, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik Sabuncu'ya, Prof. Dr. Necati Yenice'ye, Prof. Dr. Mehmet Horoz'a, Doç. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu'na, Doç. Dr. Fatih Kurnaz'a, Yrd. Doç. Dr. Emel Yiğit Karakaş'a, Uzm. Dr. Vehbi Erçolak'a, tez çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Timuçin Aydoğan'a, tez aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Turgay Ulaş'a, her daim bize yardımcı olan Uzm. Dr. Haşim Nar'a ve Uzm. Dr. Hüseyin Karaaslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde asistanlığımın her anını benimle birlikte yaşayan ve her zaman yardıma hazır olan değerli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasında ve tez çalışmalarım sırasında destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Nurten AKSOY'a; yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan Murat ALKAN'a ve TEVRAT ZERAY'a; tüm öğretim üyesi, asistan, hemşire ve personele teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Her daim yanımda olan ve beni her zaman mutlu eden, bana her daim destek olan biricik eşim Onur'a ve hayatımıza neşe katan biricik kızım Ada'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Huriye ÇAMLIBEL

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Karaciğer Sirozu	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Prevalans	4
2.1.3 Etyoloji	4
2.1.4 Sınıflama	7
2.1.4.1 Morfolojik	7
2.1.4.2 Fonksiyonel	7
2.1.4.3 Klinik Evreye Göre	7
2.1.4.4 Etyolojik	7
2.1.5 Patogenez	8
2.1.6 Klinik Bulgular	8
2.1.7 Semptomlar	9
2.1.8 Fizik Bulgular	10
2.1.9 Tanı	12
2.1.10 Prognoz	15
2.1.11 Komplikasyonlar	16
2.2. İnsülin	17
2.2.1. İnsülin Molekülünün Yapısı	17
2.2.2. İnsülin Sekresyonu ve Eliminasyonu	18
2.2.2.1. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması	19
2.2.2.2. İnsülinin Metabolik Etkileri	20
2.3. İnsülin Direnci	22
2.3.1. İnsülin Direnci Mekanizmaları	23
2.3.2. İskelet Kasında İnsülin Direnci	24

2.3.3. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci	24
2.3.4. Karaciğerde İnsülin Direnci	25
2.3.5. İnsülin Direnci Etyopatogenezi	25
2.3.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	28
2.3.6.1. Homeostasis model assesment (HOMA)	29
2.3.6.2. HOMA modelinin fizyolojik temelleri	29
2.4. C Peptid	32
2.5. Hemoglobin A1c (Glikolize hemoglobin)	33
2.6. Adipoz Doku ve Adipokinler	34
2.7. Visfatin	36
2.8. Karaciğer sirozunda insülin direnci	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	52
6.KAYNAKLAR	55

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> HOMA modelinin fizyolojik temeli	31
<b>Şekil 2:</b> 1985 HOMA modeli (A) ve 1996 HOMA modeli (B)	32
<b>Şekil 3:</b> Adipoz doku, adipokinler ve insülin direnci	36
<b>Şekil 4:</b> Visseral yağ dokusundan salgılanan visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgeden bağlanması	39
<b>Şekil 5:</b> İn vivo hepatik glukoz üretimi inhibe edebilen, insülin ya da visfatin aracılı mekanizmalar	40
<b>Şekil 6:</b> Karaciğer sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA ilişkisi	50
<b>Şekil 7:</b> Gruplar arası visfatin oranlarının karşılaştırılması	51
<b>Şekil 8:</b> Gruplar arası HOMA oranlarının karşılaştırılması	51

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler	6
<b>Tablo 2:</b> Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru	15
<b>Tablo 3:</b> Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar	17
<b>Tablo 4:</b> İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi	22
<b>Tablo 5:</b> İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler	27
<b>Tablo 6:</b> Glikozillenmiş hemoglobinler ve referans aralıkları	34
<b>Tablo 7:</b> Visfatinin salınımını etkileyen faktörler	37
<b>Tablo 8:</b> Grupların demografik dağılımı ve laboratuvar sonuçları	47
<b>Tablo 9:</b> Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması	49
<b>Tablo 10:</b> Karaciğer sirozu olan hastaların etyolojilerine göre dağılımı	49
<b>Tablo 11:</b> Karaciğer sirozu olan hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre dağılımı	49

## KISALTMALAR

<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>İD</b>	: İnsülin direnci
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>HOMA</b>	: Homeostasis Model Assesment
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Ressistance
<b>HbA1c</b>	: Glikolize hemoglobin (hemoglobin A1c)
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit D virüsü
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>PHT</b>	: Portal hipertansiyon
<b>PBS</b>	: Primer biliyer siroz
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transpeptidaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>PTZ</b>	: Protrombin zamanı
<b>AMA</b>	: Anti-mitokondrial antikor
<b>ASMA</b>	: Anti-düz kas antikoru
<b>Anti-LKM1</b>	: Anti-karaciğer-böbrek mikrosomal antikor 1
<b>SAAG</b>	: Serum-asit albümin gradienti
<b>MELD</b>	: Model for End-Stage Liver Disease
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>DMELD</b>	: MELD skorunun zaman içinde değişmesi
<b>IRS</b>	: İnsülin reseptör substrat
<b>PI3K</b>	: Fosfadilinisitol-3 kinaz
<b>PIP3</b>	: Fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfat
<b>PKB</b>	: Protein kinaz B
<b>PKC</b>	: Protein kinaz C
<b>GLUT-4</b>	: Glukoz transport edici protein-4



<b>TNF-alfa</b>	: Tmr nekrozis faktör-alfa
<b>IL-1</b>	: İnterlkin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlkin-6
<b>TGF-β1</b>	: Transforming growth faktör-beta 1
<b>FABP-2</b>	: Yağ asidi bağlayan protein-2
<b>IR</b>	: İnslin rezistansı
<b>FPI</b>	: Fasting plasma insulin
<b>FPG</b>	: Fasting plasma glucose
<b>PPAR</b>	: Peroksizom proliferatr aktive edici reseptr
<b>PBEF 1</b>	: Pre-B-cell enhancing factor 1
<b>NAMPT</b>	: Nicotinamide phosphoribosyl transferase
<b>MMP-9</b>	: Matrix metalloproteinase-9
<b>IGF-1</b>	: İnslin benzeri byme faktr-1
<b>EIA</b>	: Enzyme immunoassay
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hemotokrit
<b>WBC</b>	: White blood cell
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>T. Bil</b>	: Total bilirubin
<b>İ. Bil</b>	: İndirekt bilirubin
<b>KBR</b>	: Arteryel keton vücut oranı

## ÖZET

# KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA SERUM VİSFATİN, HbA1c, İNSÜLİN, C PEPTİD VE AÇLIK KAN ŞEKERİ (AKŞ) DÜZEYLERİ

**Dr. Huriye ÇAMLIBEL**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin önemli görevleri vardır. Biz bu çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda insülin direnci varlığı ve bu insülin direncinin serum visfatin düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını hastaların serum visfatin, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin, C peptid ve açlık kan şekeri (AKŞ) düzeylerine bakarak araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 56 karaciğer sirozu olan hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Sirozlu hastalar kompanse (Grup 1, n= 28), dekompanse (Grup 2, n=28) ve kontrol (Grup 3, n=30) olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm hastaların venöz kan örneklerinden serum visfatin, HbA1c, insülin, C peptid ve AKŞ düzeyleri biyokimya otoanalizinde bakıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturuyordu (Grup 1=51,60±16,22; grup 2=61,28±12,30; grup 3=43,10±12,79, p<0,001). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,633). C peptid tüm gruplar arasında anlamlı fark oluşturuyordu (Grup 1=3,72±2,72; grup 2=6,55±5,78; grup 3=2,81±1,44, p=0,001). AKŞ, insülin, Homeostasis Model Assesment (HOMA), HbA1c ve visfatin tüm gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (p>0,05). Karaciğer sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,305, p=0,025).

**Sonuç:** Çalışmamız literatürdeki birçok çalışmanın aksine, siroz grubunda AKŞ, insülin, HbA1c ve visfatin düzeyleri ile HOMA değerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu gösterdi. C peptid düzeyi siroz grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca karaciğer sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA arasında pozitif bir ilişki mevcuttu.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer sirozu; İnsülin direnci; Visfatin.

## ABSTRACT

### SERUM VISFATIN, HbA1c, INSULIN, C PEPTIDE AND FASTING BLOOD GLUCOSE (FBG) LEVELS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Huriye ÇAMLIBEL, Md  
Expertise Thesis, Department of Internal Medicine

**Aim:** There are important tasks of the liver in the metabolism of carbohydrates. In this study, we searched existence of insulin resistance and its relationship with the level of visfatin, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, C peptide and fasting blood glucose (FBG) levels in patients with liver cirrhosis.

**Method:** In the study 56 liver cirrhosis patients and 30 healthy volunteer group participated. The participants are divided in to 3 groups as compensated (Group 1, n=28) and decompensated (Group 2, n=28) cirrhosis patients, and healthy controls (Group 3, n=30). Visfatin, HbA1c, insulin, C peptide ve FBG levels were measured in a biochemistry autoanalyser.

**Findings:** Age distribution between the groups was statistically different (Group 1=51,60±16,22; group 2=61,28±12,30; group 3=43,10±12,79,  $p<0,001$ ). Sex distribution between the groups was not statistically different ( $p=0,633$ ). C peptide was statistically meaningfully different between the groups (Group 1=3,72±2,72; group 2=6,55±5,78; group 3=2,81±1,44,  $p=0,001$ ). FBG, insulin, Homeostasis Model Assessment (HOMA), HbA1c and visfatin levels weren't different in all groups ( $p>0,05$ ). Visfatin showed a positive correlation with HOMA in patients with liver cirrhosis ( $r=0,305$ ,  $p=0,025$ ).

**Result:** On the contrary to the many previous studies, our study has showed that FBG, insulin, HbA1c, visfatin and HOMA levels of cirrhosis were similar those of the control group. The level of C peptide in cirrhosis group was significantly higher than the that in control group. Moreover there was a positive correlation between visfatin and HOMA in patients with liver cirrhosis.

**Keywords:** Liver cirrhosis, Insulin resistance; Visfatin.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin önemli görevleri vardır. Glukoz intoleransı, aşikar diyabet ve insülin direnci kronik karaciğer hastalığı olanlarda sık görülür. Kronik karaciğer (KC) hastalığında karbonhidrat intoleransı ilk kez Naunyn tarafından "Hepatojenik Diyabet" olarak tanımlanmıştır (1).

Sirozlu hastaların %96'sında glukoz intoleransı, %30 kadarında da klinik olarak diyabet görülebilir (2).

Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamakla birlikte, siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği izlenmiştir (3). KC transplantasyonu uygulanan sirotik diyabeti mevcut hastalarda diyabetin %67 oranında ortadan kalktığına gösterilmesi hepatojenik diyabetin önemini ortaya koymuştur (4).

Karaciğerin tokluk halinde glikojen depolaması, glikojenoliz ile glukoz üretmesi ve postabsorbatif dönemde glukoneogenez yapması nedeniyle glukoz homeostazında oldukça önemli bir rolü vardır. Glukoz homeostazında birçok hormon ve metabolik faktör yer alır. Fizyolojik koşullarda hepatositler, hepatik glukoz metabolizmasında temel hücrelerdir. Ayrıca kupffer hücreleri, endotelial sinüzoidal hücreler ve hepatik stellat hücreler gibi nonparankimal hücreler de insülin indirgenmesinde ve inflamatuvar proses boyunca sitokin salgılayarak hepatosit glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yardımcı olurlar (5-7).

Kronik KC hastalarındaki diyabetin en önemli iki sebebi; hepatoselüler fonksiyonlarda bozulma ve periferik insülin direncidir (İD). İD, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz metabolizmasındaki insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir. Bir başka ifadeyle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denilmektedir. Metabolik açıdan İD, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı normal duyarlılığın hücre düzeyinde azalması olarak tanımlanabilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak

sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu miktarı aşacak seviyede insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (8).

Açlık serum glukoz seviyesi normal kalabildiği için hastalarda karaciğer sirozuyla kompanse diyabetes mellitus (DM) subklinik olabilir. Böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulamak gerekir (9).

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 (9-12).

Birçok çalışmada KC sirozlu hastalarda insülin direncinin varlığı gösterilmiş olmasına rağmen, insülin direncinin gelişim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. KC sirozlu hastalardaki hiperinsülineminin ve insülin direncinin, reseptör ve postreseptör hasarından kaynaklandığı, ancak hücresel düzeydeki defekt mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir (13-16).

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilen, visfatin adıyla yeni bir adipokin tanımlanmıştır. Visfatin geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır (17).

Visfatin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas beta hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin salınımını etkileyerek önemli bir rol oynar. Visfatin bu etkisini insülin reseptörlerine bağlanıp hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokularda glukoz kullanımını artırıp hipoglisemiye neden olarak gösterir (18). Visfatin insülinomimetik etkilidir ve plazma glukoz seviyelerini düşürücü etkilere sahiptir (17). Visfatin insülin reseptörüne insülininden uzak, farklı bir yerden bağlanır. Hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokulardaki glukoz kullanımını artırarak hipoglisemik etki gösterir. Deney hayvanlarında plazma visfatin düzeylerindeki 39 pikomol'lük azalma glukoz düzeylerinde 10-20 mg/dl'lik artışa yol açmaktadır. Bu veriler plazma glukoz düzeylerini düşürmede fizyolojik bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Ayrıca

sirkulasyondaki visfatin konsantrasyonlarının hiperglisemiye paralel olarak arttığı da gösterilmiştir (19).

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeyini ilk 30 dakika içerisinde düşürdüğü gösterilmiştir. Visfatinin kronik verilmesinde ise farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı bildirilmiştir. Çalışmada yapılan ileri analiz verileriyle, visfatinin insülinomimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapılmıştır (17).

Yapılan başka çalışmalarda da Fukuhara ve arkadaşlarını destekler nitelikte insülin direnci, obezite ve bunlarla ilişkili metabolik hastalıkların patogeneğinde yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonunun insülininden bağımsız, selektif düzenleyici bir mekanizma olarak katkısı olabileceği ve visfatinin insülinomimetik etkisinin olduğu vurgulanmıştır (20,21).

Visfatinle Homeostasis Model Assesment (HOMA) arasında güçlü bir ilişki vardır (22). Bir çalışmada tip 2 DM hastalarında plazma visfatin düzeyi, açlık plazma glukozu ve 2. saat OGTT plazma glukozu ile ilişkili bulunmuştur. HOMA diğer metabolik ve antropometrik parametrelerle ilişkili saptanmamıştır. Üç ayda glisemik kontrol sağlandıktan sonra visfatin düzeyi ve glikolize hemoglobin (hemoglobin A1c [HbA1c]) düzeyinin düştüğü ve visfatin ile HbA1c arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (23).

Visfatin ile insülin ve insülin direnci ölçümünü (HOMA) karşılaştıran kimi çalışmalarda pozitif korelasyon saptanırken (24,25), bazılarında ise dolaşımdaki visfatin ile insülin sensivitesinin belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır (26-28). Açlık plazma insülin düzeyleri ile visfatin arasında ilişki bulunmadığını (29,30,25) ve pozitif ilişki (25,31) bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır.

Sonuç olarak, visfatin ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Visfatinin fonksiyonları, etkilerinin neler olduğu ve mekanizmaları henüz net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızdaki amaç, karaciğer sirozlu hastalarda insülin direnci varlığının gösterilmesi, bu insülin direncinin serum visfatin düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını serum visfatin, HbA1c, insülin, C peptid ve AKŞ düzeylerine bakarak araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Karaciğer Sirozu

KC sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde KC sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımı iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (32).

#### 2.1.1 Tanım

Karaciğer sirozu normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Klinikte hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulgularıyla seyreden, ölümcül bir hastalıktır (33).

Günümüze kadar fibrozis irreversibl olarak bilinmekte iken, yeni yapılan çalışmalara göre belki de KC fibrozisinin reversibl olabileceğine dair veriler mevcuttur (34).

#### 2.1.2 Prevalans

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz;  $3000/10^6$  (Fransa), alfa-1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz;  $120/10^6$  (İskandinavya), hemokromatozise bağlı siroz;  $1000/10^6$ , kriptojenik siroz;  $700/10^6$ , primer biliyer siroz;  $90/10^6$ , wilson hastalığı;  $5/10^6$ 'dır. Genel olarak siroz sıklığı  $200-300/10^5$  kişidir (35).

#### 2.1.3 Etyoloji

Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı sirozun sıklığı, diğer etyolojilere göre belirgin derecede fazladır (36).

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar onu izlemektedir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen, bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır.

1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler vb.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4'ünde ise bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden hepatit B virüsün (HBV) katkısı %46, hepatit C virüsünün (HCV) katkısı %31.3, hepatit D virüsünün (HDV) katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak, ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitlerin, özellikle de HBV, HCV, HDV'nin önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Tablo 1) (37).



**Tablo 1:** Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler

<u>A) Nedeni kanıtlanmış olanlar:</u>	<u>B) Kanıtlanmamış Nedenler:</u>	<u>C) Nedeni Bilinmeyenler:</u>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kronik hepatitler<ul style="list-style-type: none"><li>· Viral hepatitler (B,C,D)</li><li>· Otoimmün hepatitler</li></ul></li><li>2. Alkol</li><li>3. Biliyer hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>· Primer biliyer siroz</li><li>· Primer sklerozan kolanjit</li><li>· Sekonder biliyer siroz</li></ul></li><li>4. Kalıtsal metabolik hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>· Hemokromatozis</li><li>· Wilson hastalığı</li><li>· Alfa-1 antitripsin eksikliği</li><li>· Kistik fibrozis</li><li>· Glikojen depo hastalıkları</li><li>· Galaktozemi</li><li>· Herediter tirozinemi</li><li>· Herediter fruktoz intoleransı</li><li>· Herediter hemorajik telenjektazi</li><li>· Abetalipoproteinemi</li><li>· Porfiria</li></ul></li><li>5. İlaç ve toksinler</li><li>6. Venöz çıkış obstruksiyonu<ul style="list-style-type: none"><li>· Budd-Chiari sendromu</li><li>· Venoz-oklüzif hastalık</li></ul></li><li>7. Kalp yetmezliği<ul style="list-style-type: none"><li>· Kronik sağ kalp yetmezliği</li><li>· Triküspit yetmezliği</li></ul></li><li>8. İntestinal by-pass cerrahisi<ul style="list-style-type: none"><li>· Jejunioileal by-pass</li><li>· Gastroplasti</li></ul></li><li>9. Diğer sebepler</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Viral hepatit G</li><li>2. Şistozomiasis</li><li>3. Mikotoksinler</li><li>4. Malnütrisyon</li><li>5. Obezite</li><li>6. Diyabetes mellitus</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Kriptojenik (idyopatik)</li><li>2. İndian çocukluk sirozu</li></ol>

## 2.1.4 Sınıflama

KC sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

### 2.1.4.1 Morfolojik

Karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip tanımlanır (38).

**1-Makronodüler siroz:** Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterizedir. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

**2-Mikronodüler siroz:** 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

**3-Mikstnodüler siroz:** Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir (39).

### 2.1.4.2 Fonksiyonel

1-Aktif (serum transaminaz, bilirubin düzeyleri yüksek)

2-İnaktif (serum transaminaz, bilirubin düzeyleri normal)

### 2.1.4.3 Klinik Evreye Göre

1-Kompanse

2-Dekompanse

### 2.1.4.4 Etyolojik

Karaciğer sirozu için etyolojik faktörler tablo 1'de gösterilmiştir.

**Kriptojenik siroz:** Etyolojisi bilinmeyen, heterojen bir gruptur. İngilterede sıklığı %5-10 oranındadır. Laboratuvar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı post-hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (40).

Batı ülkelerinde KC sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (32).

### **2.1.5 Patogenez**

KC sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir. Fibrozis ve fibroz septa aynı şeyler değildir. Fibrozis basit olarak kollajen ve ilişkili makromoleküllerin birikimidir. Buna karşılık fibroz septa ise fokal doku kayıplarının kompleks bir grup işleminden geçmesi sonucu meydana gelir (41).

Veno-oklüziv hastalıklarda ve mekanik biliyer obstrüksiyonda çok hızlı fibrozis gelişirken, diğer siroz nedenlerinde ise fibrozis gelişimi aylar, hatta yıllar alan kronik bir süreçtir (42). Fibrozis en erken, hasarın en çok olduğu KC bölgesinde oluşur (43). Fibrozis başlangıç evrelerinde reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversibl hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversibl olabileceğini göstermektedir (42).

### **2.1.6 Klinik Bulgular**

Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve semptomlar evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evrede) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar ile başvururlar veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınırlar (44).

Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse siroz aşamasında kalabilir. Diğer bir kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (45).

Klinik bulgular hepatoselüler yetmezliğe veya portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olanlar; sarılık, kanama diatezi (burun, dişeti kanaması), hormonal bozukluklar (genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, diyabet, hipoglisemi), deri değişiklikleri (palmar eritem, spider anjiom), protein metabolizma bozuklukları (kas atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, asit ve ödem), hematolojik bozukluklardır (anemi). Portal hipertansiyona bağlı olanlar ise asit, ödem, splenomegali, özefagus varis kanamaları, kollateral dolaşım ve pulmoner anormalliklerdir (siyanoz, dispne). Sirozun dekompanse olduğunun en önemli bulgusu asitin varlığıdır. KC sirozunda oluşan asitin patogenezinde hormonal, renal ve hemodinamik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte; başlıca nedenleri hemodinamik faktörler, karaciğer lenf drenajının bozulması, intrahepatik sinuzoidal basınç artışı ve periton kapiller membranındaki değişikliklerdir (46).

### 2.1.7 Semptomlar

**Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük:** Çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir.

**İştahsızlık:** Sık görülür. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır.

**Bulantı ve kusma:** Birçok vakada görülür. Bulantı akut hepatitli hastaların prodromal döneminde dikkat çekicidir, kusma ise özellikle obstrüktif biliyer hastalıklarla ilişkilidir (42).

**Kas krampları:** Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimmetrik özelliindedir (47).

**Protein enerji malnütrisyonu:** Kompense sirozlu hastaların %20'sinde, dekompanse sirozlu hastaların %60'ında meydana gelir. Nutrisyon durumu prognozla ilişkilidir (48).

**Ateş:** Genellikle asit infeksiyonları ile birlikte dir. Ancak alkolik sirozda yaklaşık %40; postnekrotik sirozda yaklaşık %10 oranında sebebi belli olmayan ateş görülür (49).

**Gastrointestinal kanamalar:** Portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus varis kanamaları başta olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobilya gibi gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları gelişebilir (44).

**İmpotans ve seksüel disfonksiyon:** Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm KC yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Kadın hastalarda cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve dispareni görülebilir (44). Siroz hastalarında androjenik steroidlerin deride, adipoz dokuda, kas ve kemikte östrojene dönüştürülmesi artmıştır. Bu nedenle erkeklerde jinekomasti ve impotans, hem kadın, hem de erkekte aksiller ve pubik kıllanmada azalma sıktır (50).

**Kaşıntı:** Kolestatik orjinli siroz olgularında (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) sıktır. Özellikle ekstremitelerde belirgindir. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır.

**Kilo kaybı ve kilo artışı:** Protein enerji malnütrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken, dekompanse sirozlularda bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktöriyel görünmektedir. Sirozlu hastalarda kilo artışıının en sık sebebi vücutta sıvı (asit ve ödem) birikimidir. Asit portal hipertansiyon (PHT) geliştiğinin bir habercisi olduğu gibi, dekompanzasyonun da göstergesidir ( 35,48).

**Dispne ve takipne:** Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ile birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, portopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (51).

## 2.1.8 Fizik Bulgular

Klinik bulgular hem hepatosellüler yetmezlikten, hem de portal hipertansiyondan kaynaklanmaktadır (52).

**Spider anjioma:** En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar, bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1-10 mm arasındadır. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür, hatta kaybolabilirler.

**Palmar eritem:** Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Palmar eritem ve spider anjiomanın östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

**Beyaz tırnak:** Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır.

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

**Dupuytren kontraktürü:** Palmar fasyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır.

**Parotis büyümesi:** Özellikle alkolik siroz olgularında görülür.

**Pigmentasyon ve vitiligo:** PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiria kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS'lu olgularda vitiligo da görülebilir.

**Jinekomasti:** Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır.

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

**Glukoz intoleransı:** Sirozlu hastaların yaklaşık %80'inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20'si gerçek diyabettir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (53).

**Peptik ülser:** Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (54).

**Glomerülo nefrit:** Sirozu HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülo nefrit gelişebilir (55).

**Hematolojik bulgular:** Hepatoselüler disfonksiyonun derecesine bağlı olarak spontan kanamalar görülebilir (dişeti, burun kanamaları ve ekimoz). Anemi folik asit yetmezliğine, hemolize ya da hipersplenizme bağlı olabilir. Trombositopeni genellikle hipersplenizme ve azalmış trombopoetin düzeylerine bağlıdır. Koagulopati, koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalma ile açıklanır. Kolestazi olan hastalarda barsağa safra akışının bozulması nedeni ile K vitamini emilimi ve buna bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X'un hepatik sentezleri bozulur. Sirozlu hastalarda fibrinoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon da gelişebilir (56).

**Pulmoner ve kardiyak bulgular:** Sirozlu hastalarda solunum fonksiyonları bozulmuş olabilir. Masif asitin neden olduğu plevral efüzyonlar ve diafragma elevasyonu ventilasyon-perfüzyon ilişkisini bozabilir. İnterstisyel ödem veya dilate prekapiller pulmoner damarlar pulmoner difüzyon kapasitesini bozabilir (56). Sirozik hastalarda kalp, yüksek debili bir yetmezlikle aşırı yüklenebilir ve aynı zamanda diyastolik disfonksiyon ile hiperdinamik olabilir; bu durumda yüklenme, gizli bir konjestif kalp yetmezliğini açığa çıkarabilir (57).

### 2.1.9 Tanı

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemlidir. Altta yatan olası sebepleri saptamak, seyrini ve komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir.

Hafif ateş, spider anjioma, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin başlangıçta sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgularıdır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak gerekirse karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir. Transaminaz değerlerinde aktif dönemde daha belirgin olmak üzere özellikle aspartat aminotransferazda (AST) yükselme görülür. Sarılık, ensefalopati, asit, düşük serum albumini ve K vitamini ile düzelmeyen protrombin eksikliği karaciğer yetmezliği sonucunda meydana gelebilir.

Genellikle normokrom normositer anemi ve kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (58). Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak oluşabilir.

Splenomegali ve özefagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (59).

Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini ya da bir komplikasyon olduğunu gösterir (58). Dekompanse siroz hastaları, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların yaklaşık %10'u dekompanse evreye geçer (35).

**Laboratuvar:** Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülür. Çoğunlukla kronik hastalık anemilerinde görülen normokrom normositer tiptedir. Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle lökopeni ve trombositopeni oluşabilir.

Protrombin zamanı (PTZ) ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren önemli testlerdir. Faktör VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilirler. Hepatoselüler yetmezlik nedeniyle sentezleri azalan bu proteinlerin laboratuvar olarak yansması, protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşmedir. Bu protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde düşme hepatoselüler yetmezlik ile orantılıdır. K vitamini verildikten sonra protrombin zamanının normal değerlere dönmemesi, karaciğerde hasarın var olduğunun bir göstergesidir.

Bilirubin düzeyi primer ve sekonder biliyer sirozda oldukça yüksektir. Sarılıklı olgularda, özellikle konjuge bilirubin olmak üzere, total bilirubin % 2-8 mg arasında artar. Daha yüksek bilirubin değerlerine ender rastlanır. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin



aminotransferaz (ALT) aktif sirozda yüksektir. Ancak bu artış nadiren 300 IU'den fazladır. Serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi çoğu olguda normaldir. GGT özellikle alkolik sirozlularda yüksektir. Sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi, karaciğerdeki sentez fonksiyonunu gösteren serum albumin düzeyinde düşme ve karaciğerde retiküloendotelial sistemde yapılan gama globülin düzeyindeki artıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albumin / globulin oranı ters döner. Viral hepatit serolojik markerlarından etyolojide rol oynaması muhtemel viral etkeni saptamak amacı ile hepatit B, C ve delta virüsüne ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Sirozun nadir görülen etyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için serum bakır, seruloplazmin seviyesi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, serum demiri, serum ferritini, serum transferin saturasyonu, Anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), alfa-1 antitripsin, anti-karaciğer-böbrek mikrozomal antikor 1 (Anti-LKM1) bakılmalıdır. Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (35).

**Asit muayenesi:** Alınan asit sıvısının niteliklerine göre transuda ve eksuda asit söz konusu olabilir. Serum-asit albumin gradientini (SAAG) belirleyen ana unsurun “efektif portal basınç” (portal alanda hidrostatik basınç ile intraabdominal basınç arasındaki fark) olduğu gösterilmiştir, asit ayırıcı tanısında ve asitin portal hipertansiyonla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir kriterdir. Buna göre SAAG 1.1> gr/dl'nin üzerinde ise asit transuda yani portal hipertansiyona bağlı (portal vasıfta), altında ise asit eksuda yani portal hipertansiyona bağlı değildir (nonportal vasıfta).

**Ultrasonografi:** Ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle ilk tercih edilecek olan tetkiktir. Ancak bu yöntem tek başına siroz tanısını kesin olarak koydurmaz.

**Özefagogastroduodenoskopi:** Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Hipertansif gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır.

**Karaciğer biyopsisi:** KC biyopsisi en kesin tanı kriteridir (59). Ancak, özellikle dekompanse dönemde, portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması KC biyopsisi gereğini azaltır. Etiyolojide rol oynayan etken hakkında bilgi sağlayabilir (60).

**Histolojik özellikleri:** KC sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir. Etyolojik etkene bağlı olarak oluşan nekrozu fibrozis izler (38,44).

### 2.1.10 Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanze sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalım %15 ve 5 yıllık sağkalım %7-%10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanzasyon oranı yıllık %10 civarındadır (61). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo 2). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

**Tablo 2:** Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zaman(uzamış saniye)	1-4	4-6	>6

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).

Child-Pugh sınıflaması transplantasyon hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen, listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (62). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile

oluşan Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlaması kullanılmaktadır (63). MELD skoru; hastanın international normalized ratio (INR), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skor:  $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$  formülü ile hesaplanmaktadır (64). KC nakli, dekompanse KC sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, KC nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel KC donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlama sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skorlama sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (64). MELD skorlama sisteminin kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (65). MELD skorlama sisteminin kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için de yararlıdır (66). Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyicisi olarak kullanılmasının yanı sıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD), bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla KC nakli bekleyen siroz hastaları için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (67).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaşılırken nakilde en yüksek yarar sağlama göz önünde bulundurulmalıdır. Listede olan hastalardan nakil ameliyatı ile elde edilen risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi arasında risk farkı aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (68).

### **2.1.11 Komplikasyonlar**

Siroz komplikasyonlarının oluşması, hastalığın dekompanse safhaya geçtiğini gösterir. Komplikasyon gözleendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağlı olarak meydana gelir (69).

**Tablo 3:** Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

- Özofagus varis kanamaları	- Hepatopulmoner sendrom
- Assit	- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- Spontan assit enfeksiyonları	- Enfeksiyonlar
- Hepatik ensefalopati	- Endokrin sistem: Hipoglisemi,
- Hepatoselüler karsinoma	feminizasyon, hipogonadizm
- Hepatorenal sendrom	- Gastrointestinal sistem: Peptik ülser, safra taşları

## 2.2 İnsülin

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan, homeostazına katkıda bulunan anabolik ve antikatabolik bir hormondur.

### 2.2.1 İnsülin Molekülünün Yapısı

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. İnsülin yaklaşık olarak 6000 dalton büyüklüğünde polipeptid yapılı bir hormondur. Kısa (A) ve uzun (B) olan iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. A zinciri 21, B zinciri 30 aminoasit içerir. Bu iki zincir birbirlerine sistein rezidüleri arasında yer alan iki adet disülfür köprüsü ile bağlıdır. A zincirinde ise zincir içi bir disülfür köprüsü daha bulunur (70). İnsülinin sentezi şu şekilde gerçekleşir:

1. Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.
2. Oluşan mRNA sitoplazmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
3. Polipeptit sentezi, N-terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
4. Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
5. Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.

6. Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazların etkisiyle C peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür. Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.

7. İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C peptid de salgılanır (71).

Proinsülinin yarı ömrü, insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin %12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin %7-8'ine sahiptir.

C peptid, beta hücrelerinden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömre sahiptir (72). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, glukoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (73). C peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi KC tarafından tutulmaz (74).

## 2.2.2 İnsülin Sekresyonu ve Eliminasyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar. 24 saatte salgılanan insülinin %50'si bazalde, kalanı ise yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir. Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 IU/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glukoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (72). Bazal insülin salgısı, dışarıdan bir uyarıcı olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl'nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. İn-vivo koşullarda bu, yemeğe karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyarıcı glukozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glukoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glukoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz). Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (in-vitro 4 saat), beta hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (73).

İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glukoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal

polipeptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempatomimetik ajanlardır. Hipertroidi, beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler (71).

Endojen insülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. İnsülin başta KC, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda yıkılır. Bu olayda, hedef membran üzerindeki insülin + reseptör kompleksinin sitoplazmaya reseptör aracılı endositozla aktarılması rol oynar. İnsülinin yıkılması, böylece oluşan endozomlar içinde ve kısmen de insülin lizozomlara transfer edildikten sonra lizozomların içinde olur. İnsülin kapiller endoteli içine reseptör aracılı endositozla girer ve değişmeden endotelin diğer yüzünden ekstraselüler sıvıya çıkar. Pankreastan salgılandıktan sonra karaciğerden ilk geçişinde yaklaşık %50'si hepatositler tarafından içeri alınır ve sonra yavaş olarak yıkılır. Ağızdan glukoz alındığı zaman insülinin içeri alınma oranı azalır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrayarak kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içindeki enzimatik yıkımında birçok enzim rol oynar. Bunlardan en önemlisi bir tiolmetaloproteinaz olan glutatyon insülin transhidrojenazdır. Bu enzimin etkisi altında A ve B zincirleri arasındaki disülfür köprüleri yıkılır. Birbirinden ayrılan zincirler diğer proteolitik enzimlerce parçalanır (75).

### **2.2.2.1 İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması**

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtını başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (72). İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa ve 2 beta alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir. Alfa ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir. Beta ünitesi ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin alfa ünitesine bağlanmasıyla, beta ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin residülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan beta ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfatidilinositol-3 kinaz

(PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfataz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3K, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C (PKC)'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır (76).

İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3K, iskelet kas ve adipositlerde, glukoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğeri metabolik yolların uyarılmasına yol açar (72,77). PI3K, insülinin metabolik etkilerin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB, glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar (77). PI3K ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (78).

İnsülin reseptörlerinin sayı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır ve bunun tersi de doğrudur.

Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (72).

### **2.2.2.2 İnsülinin Metabolik Etkileri**

İnsülin direkt veya indirekt olarak bütün organların çalışmasını etkileyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezleri ve/veya depolanmasına yönelik metabolik yollarda görev alır. İnsülin temel olarak hücrelerde glukoz kullanımını arttırıcı etkiye sahiptir.

İnsülinin yağ ve kolesterol metabolizması üzerine etkileri anabolik yöndedir. Yağ dokusu hücrelerinde hormona duyarlı lipoprotein lipazı baskılayarak lipolizi inhibe eder, yani trigliseritlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini engeller. Bunun tersi yöndeki olay yani trigliserid sentezi (lipogenez) ise insülin tarafından stimüle edilir. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür.

İnsülin protein sentezi üzerine de anabolizan etkiye sahiptir. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirginleşir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. (71).

Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücre insülin salgısı daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250-300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (79).



**Tablo 4:** İnsülinin metabolik olaylar üzerine etkisi

Metabolik olay	Etki	Metabolik olay	Etki
<u>Glukoz metabolizması</u>		<u>Protein metabolizması</u>	
Glikojenez	↑	Protein sentezi	↑
Glukoz oksidasyonu	↑	Glukoneojenez	↓
Glukojenoliz	↓	Proteoliz	↓
Ketojenez	↓	Üreojenez	↓
<u>Yağ metabolizması</u>		<u>Diğer maddelerin metabolizması</u>	
Lipoliz	↓	ATP oluşumu	↑
Lipojenez	↑	DNA ve RNA oluşumu	↑

↑: arttırır, ↓: azaltır

### 2.3 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın beta hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (80). İnsülin direnci, kas ve yağ dokusunda, normal konsantrasyondaki insülin ile uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamaması ile karakterizedir. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur. İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (insülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (81). İnsülin direncini karşılamak ve normal biyolojik yanıt sağlamak için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken, insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (82).

### 2.3.1 İnsülin Direnci Mekanizmaları

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Bu basamaklardan herhangi birinde veya birkaçında meydana gelecek aksama sonuçta insülin direnci ile sonuçlanır (83). İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

#### A. Prereseptör düzeyde insülin direnci

1. Anormal beta hücre salgı ürünleri: İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. Dolaşan insülin antagonistleri: Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikolar ve insülin reseptör antikolar gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

3. İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar

#### B. Reseptör düzeyinde insülin direnci

1. Reseptör sayısının azalması: Tip 2 diyabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma sözkonusudur.
2. Reseptör mutasyonları

#### C. Postreseptör düzeyinde insülin direnci

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıya postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (84). Bunlar:

1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması
2. İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
3. Glukoz transportunda azalma
4. Glukoz fosforilasyonunda azalma
5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma
6. Glikolizis / glukoz oksidasyonunda defektler

#### **D. GLUT 4'ün azalması**

Hem yağ dokusunda, hem de kas dokusunda en önemli taşıyıcı olan GLUT 4 ekspresyonunun azalması insülin direncine yol açar (85).

### **2.3.2 İskelet Kasında İnsülin Direnci**

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada tip 2 diabetes mellitusta insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden kas, insülin direncinin primer yeridir ve iskelet kasındaki insülin direnci postreseptör düzeydedir ve insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukozun oksidasyonu bozulmuştur. İskelet kasındaki insülin direnci non-diyabetiklerde de görülmektedir (8,86).

### **2.3.3 Yağ Dokusunda İnsülin Direnci**

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır. Yağ hücresinin; leptin, adiponektin, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa), adipsin, interlökin-6 (IL-6), PAI-1, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi birçok proteinleri salgıladığı saptanmıştır (87). Salgılanan bu hormonların çoğu kan glukoz hemostazında görev alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF-alfanın plazma düzeyi artarken, adiponektin azalmaktadır. Rezistin ve TNF-alfa glukozu karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır (87). Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 DM ve obezitede ise insülinin bu anti-lipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. (84).

İD olan kişilerde hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı sonucu kanda esterleşmemiş yağ asidi düzeyi artar (88). Artan esterleşmemiş yağ asidi düzeyi DM gelişimi için risk faktörüdür (89). İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (90).

#### 2.3.4 Karaciğerde İnsülin Direnci

KC açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz veya glukoneogenez yoluyla olur. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber, hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca Tip 2 DM tanılı hastalarda hepatik glukoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glukoz üretimini baskılar (90). İnsülin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (91).

#### 2.3.5 İnsülin Direnci Etyopatogenezi

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana grupta incelenebilir:

- a) Kalıtsal Faktörler
- b) Edinsel Faktörler

**a) Kalıtsal Faktörler:** İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmakta ve sayıları her geçen gün artan çeşitli gen defektleri tespit edilmektedir (92). Tip 2 DM tanılı hastaların birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen tek bir otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (93). İnsülin reseptör genine ait mutasyonların insülin direncinde önemli bir rolü gösterilememiştir. Bu mutasyonlar sadece ağır insülin direnci sendromlarına neden olabilmektedir. Tip 2 DM tanılı hastalarda reseptör gen mutasyonları nadirdir.

Son yıllarda insülin sinyalini ileten araçları ve periferik glukoz metabolizmasında rol alan enzimleri kodlayan bazı genler klonlanabilmiştir. Dolayısıyla dikkatler GLUT-4, heksokinaz-2, glikojen sentetaz gibi molekülleri kodlayan genler üzerine çevrilmiştir.

Genetik kökenli insülin direncinin en sık rastlanan şekli glikojen sentetaz geni mutasyonu olmakla birlikte, glukoz taşıyıcı proteinlere ait gen mutasyonlarına bağlı gelişen insülin direncinin nadir olduğu kabul edilmektedir. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve protein fosfataz-1'in regülatör alt ünitelerini kodlayan genlerin bazı mutasyonları Tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür defektlerin teorik olarak Tip 2 DM'a yakınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca yağ asidi bağlayan protein-2 (FABP-2) düzeyleri Tip 2 DM'un sık görüldüğü Pima yerlilerinde İD ile ilişkili bulunmakla birlikte, beyaz ırkta bu ilişki saptanmamıştır. Lipoprotein lipaz geni lokalizasyonunda genetik varyasyon olmasının insülin direnci sendromunun özellikleriyle ilişkisi gösterilmekle birlikte, bu gende mutasyonlar henüz tanımlanmamıştır. Son yıllarda, insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin de genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir. Halen insandaki obezitenin spesifik genetik nedeni tam olarak bulunamamışsa da, bu konudaki iki gelişme ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan birisi insandaki ob geni ve leptin, bir diğeri ise lipoliz ve termogenezde önemli rol oynayan ve Tip 2 DM ve obeziteye yakınlık oluşturan beta-3 adrenerjik reseptör genindeki mutasyondur (94). Ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95,96).

**b) Edinsel Faktörler:** Günümüz sanayileşmiş toplumlarında özellikle sağlıksız beslenme, sedanter yaşam şekli ve obezite başta olmak üzere pek çok faktörün çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bununla ilişkili klinik tablolara zemin hazırladığı kabul edilmektedir. İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler şu şekilde özetlenebilir (tablo 5) (97).

**Tablo 5:** İnsülin direnci ile ilgili edinsel faktörler (97).

<u>Fizyolojik Nedenler:</u> 1) Puberte 2) Yaşlılık 3) Hamilelik 4) Uzun süreli yatak istirahati 5) İlaçlar (Steroid, beta blokerler, diüretik, oral kontraseptif)	<u>Metabolik Nedenler:</u> 1) Tip 2 DM 2) Kontrolsüz Tip 1 DM 3) Diyabetik ketoasidoz 4) Ağır malnütrisyon 5) Obezite 6) Hiperürisemi 7) Aşırı alkol kullanımı 8) Dislipidemi 9) İnsülin tedavisi sonrası gelişen hipoglisemi	<u>Endokrin Nedenler:</u> 1) Tirotoksikoz 2) Hipotiroidi 3) Cushing sendromu 4) Feokromasitoma 5) Akromegali 6) Polikistik over sendromu
<u>Endokrin Dışı Nedenler:</u> 1) Esansiyel hipertansiyon 2) Kronik üremi 3) Kronik karaciğer yetmezliği 4) Romatoit artrit 5) Kronik kalp yetmezliği 6) Myotonik distrofiler 7) Neoplastik kaşeksi 8) Kronik inflamasyon 9) Travma 10) Yanık 11) Sepsis 12) Cerrahi 13) Sigara kullanımı 14) Enfeksiyonlar 15) Sedanter yaşam	<u>Eksperimental Nedenler:</u> 1) Kısa süreli hiperglisemi 2) Kısa süreli hipoglisemi 3) Kısa süreli hiperinsülinemi 4) Kısa süreli hipoinsülinemi 5) Aşırı miktarda parenteral yağ infüzyonu 6) Aşırı miktarda parenteral aminoasit infüzyonu 7) Kontraregülatuar etkili ilaç/hormon infüzyonu 8) Asidoz	

### 2.3.6 İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Bugün insülin direncini ölçmek amacıyla birçok araşırmacı tarafından dolaysız ya da dolaylı olarak birçok yöntem gelişmiştir. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlarını kısaca şöyle özetleyebiliriz:

1.İndirekt metodlar:

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/C peptid oranı
- OGTT de 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

2.Direkt metodlar:

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

A-İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assesment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- Hiperglisemik klemp

B-Sadece insülin direncini ölçen metodlar:

- Öglisemik hiperinsülinemik klemp
- İnsülin tolerans testi

HOMA yönteminde kararlı metabolik durumda açlık insülin ve glukoz düzeyinden yararlanılır. Diğer testlerde ise dışarıdan uygulanan glukozu karşın insülin sekresyon kapasitesi ve insülin direnci hesaplanır.

**İnsülin, glukoz, C peptid oranları:** Periferik insülin direncini değerlendirmede her zaman komplike testler yapılamayabilir. Bu gibi durumlarda veya geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve C peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Oranlar hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldığında güçlü bir

korelasyon göstermektedir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi  $\geq 13$  IU/ml olanların %74'ünde,  $\geq 18$  IU/ml olanların da tümünde İD saptanmıştır (84).

### 2.3.6.1 Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Beta hücre fonksiyonu ve insülin resistansının (IR) homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (98). Glukoz ve insülin (veya C peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. Bu modelde normal beta hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1 olarak düzenlenmiştir (99).

### 2.3.6.2 HOMA Modelinin Fizyolojik Temelleri

Glukoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve beta hücreleri arasında feedback mekanizmalarla sağlanan hepatik glukoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. Beta hücre yanıt eğrisi (Şekil 1A) plazma glukoz seviyesinin 4 mmol/l, insülin yarılanma ömrünün 4 dakika olduğu durumda bazal insülin üretim hızının 10 mU/dk (74 pmol/dk) olması temelinde oluşmuştur. Hepatik glukoz salınımı ve alınımı plazma glukozu ve insülin konsantrasyonuna bağımlı olarak örneklendirilmiştir (Şekil 1B). İnsülin konsantrasyonu yağ ve kaslarda glukoz alınımını kontrol eder (Şekil 1C ve 1D). Normal insanlarda bazal glukoz turnoverının %50'si sinir sistemindedir ve bu glukozu bağımlı bir işlemdir (Şekil 1E). Geri kalan glukoz alınımı glukoz ve insülinin ikisini de bağımlı olarak kas ve yağ tarafından yapılır (Şekil 1C ve 1D). Beta hücre fonksiyonunda azalma plazma glukoz konsantrasyonuna karşı beta hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellendirilmiştir. İnsülin sensitivitesi, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonunun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin sensitivitesi ile perifer insülin sensitivitesi arasında ayırım yapılmamıştır.

HOMA1: Orjinal HOMA modeli

HOMA1: Mathews ve arkadaşlarının orjinal modelidir (Şekil 2A) (98).



Basit olarak:  $HOMA1-IR = (FPI \times FPG) / 22.5$

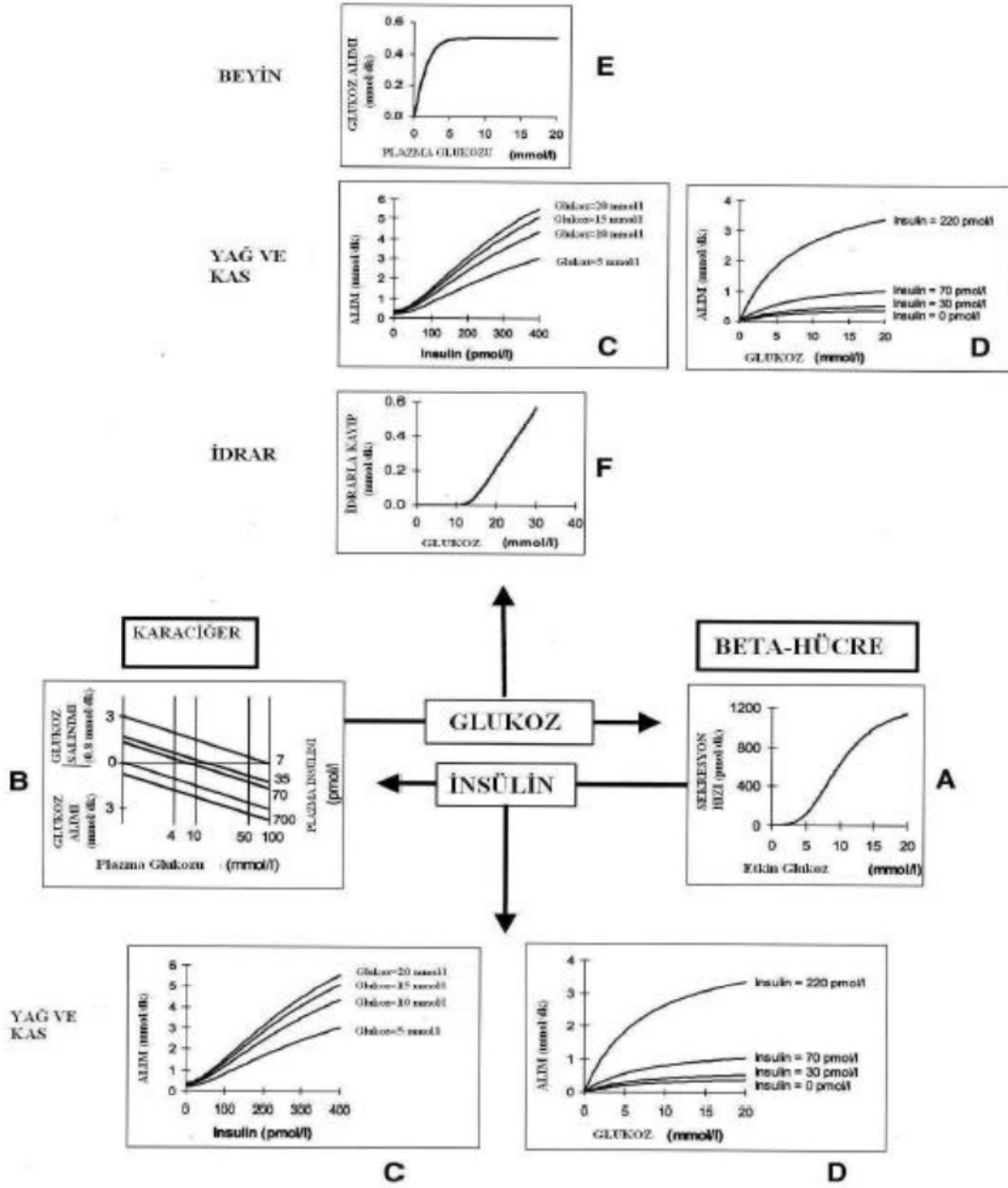
$HOMA1-\%B = (20 \times FPI) / (FPG - 3.5)$

denklemleri IR ve hücre fonksiyonunu gösterir. Fasting plasma insulin (FPI, mU/l) açlık plazma insülin konsantrasyonunu ve Fasting plasma glukoz (FPG, mmol/l) açlık plazma glukoz konsantrasyonunu gösterir.

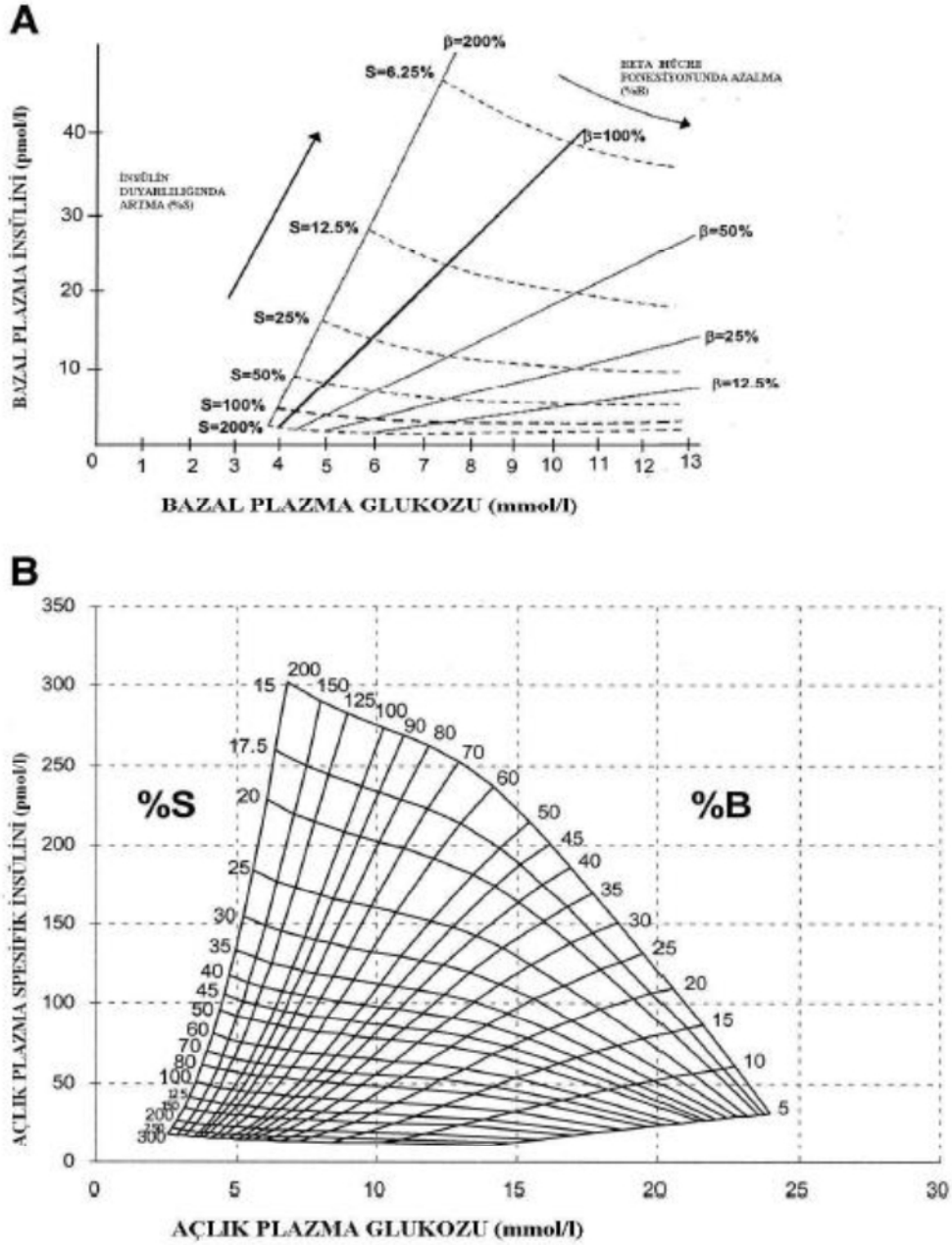
HOMA2: Yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

Yenilenmiş HOMA modeli 1996 yılında tanımlanmıştır (Şekil 2B). Yeni model hepatik ve periferik glukoz rezistansındaki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glukoz konsantrasyonu >10 mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonundaki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiştir. Renal glukoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilmesi sağlanmıştır (Şekil 1F). HOMA2'de insülin sensitivitesi (%S) ve beta hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glukozuyla birlikte RIA insülin, spesifik insülin veya C peptid konsantrasyonlarından birisi kullanılarak belirlenir. İnsülin için 1-200 pmol/l aralığında ve glukoz için 1-25 mmol/l aralığında değer girilebilir. Değerler girilirken klinik değerlendirme gereklidir. Örneğin, plazma glukozu < 2.5 mmol/l olduğu bir durumda hipoglisemi olabilir veya ölçümde hata vardır. Bu durumda bu değer kullanılmamalıdır. C peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için beta hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin sensitivitesi (%S), insülin konsantrasyonunun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için insülin sensitivitesi (%S) hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C peptid ölçümü maliyeti artırması nedeniyle ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır (99).

Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insulin veya C peptid için üçer kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere (glukoz için mmol/l, insulin için pmol/l, C peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv. glukoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (99).



**Şekil 1:** HOMA modelinin fizyolojik temeli. Karaciğer ve beta hücresi arasındaki feedback modelin merkezidir. Plazma glukoz konsantrasyonu bazal durumda insüline bağımlı hepatik glukoz salınımı ile düzenlenir (B). İnsülin konsantrasyonu beta hücresinin glukozu yanıtına bağlıdır (A). İnsülin yağ ve kasta glukoz alımını sağlar (C ve D). Glukoz kullanımı beyin (E) ve böbrekte (F) sadece glukozu bağımlıdır. Buna karşın yağ ve kasta glukoz ve insülin konsantrasyonuna bağımlıdır (C ve D) (99).



Şekil 2: 1985 HOMA modeli (A) ve 1996 HOMA modeli (B) (99).

## 2.4 C Peptid

C peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C peptid düzeyleri, stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. C peptid insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (100). Proinsülinin, insüline dönüşümü sırasında açığa çıkar. Biyolojik olarak aktif değildir. Endojen insülin düzeylerini yansıtır. İnsülin tedavisi gören diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun göstergesidir. Dolaşımda bulunan insülin antikollarının

varlığı nedeniyle insülinin ölçülemediği durumlarda ya da insülin tedavisi gören hastalarda C peptid düzeylerine bakılabilir (101).

## 2.5 Hemoglobin A1c

Glikozilasyon, şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino gruplarına eklenmesidir (102). Yetişkin insan hemoglobininin % 97'si Hb A, %2.5'i HbA2 ve %0.5'i Hb F'den oluşmaktadır, HbA, 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşmaktadır. HbA'nın kromotrofik analizi HbA'nın çeşitli minör hemoglobinlerden oluştuğunu göstermektedir. Bunlar HbA1a, HbA1b, HbA1c'dir. Bunların hepsi HbA olarak anılır. Bunlar hızlı hemoglobinlerdir, çünkü elektriksel alanda HbA'dan daha hızlı hareket ederler, uluslararası biyokimya kurulları bu glikoproteine (HbA1a, HbA1b, HbA1c) neoglikoprotein, bunların elde edilme proseslerini de glukation olarak tanımlamışlardır. Bu nedenle literatürde 'glucozylated' hemoglobin olarak kullanılmaktadır. HbA1c, HbA'nın beta zincirinin N-terminal ucundaki valin kalıntısının glukoz ile kondansiyonu sonucu unstabil sif baz (Pre-HbA1c) ve daha sonra da sif baz yağ çözünür ya da Amadori yapılanmasına girerek stabil keto amin olan HbA1c yi oluşturmaktadır. HbA1a, HbA1a1 ve HbA1a2'nin birleşmesinden oluşur. HbA1b'nin yapısı son zamanlarda mas spektrometre yoluyla tanımlanmıştır. HbA1'in %80'nini oluşturan HbA1c , HbA1 in major fraksiyonudur. HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler; 2-3 ay önceki ortalama serum glukoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma membranının glukoz geçirgenliği, doku oksijen konsantrasyonu ve 2-3 difosfogliseridin hücre içi konsantrasyonuna bağlıdır (103-106).

HbA1c'nin oluşumu irreversibldir ve kan düzeyi eritrositlerin ömrüne (ortalama 120 gün) ve kan glukoz düzeyine bağlıdır. Çünkü glikolize hemoglobinin oluşum hızı direkt olarak kan glukoz düzeyi ile orantılıdır. Glikolize hemoglobin düzeyi önceki 6-8 haftalık kan glukoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar, çünkü glikolize hemoglobin değeri günden güne kan glukoz değişimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez . HbA1c'nin oluşumunda son dönem kan glukoz konsantrasyonu erken dönem glukoz konsantrasyonundan daha etkilidir. HbA1c'nin yarılanma düzeyi 35 gündür.

HbA1c'nin yorumu normal yaşama süresine sahip eritrositlere bağlıdır. Hemolitik hastalığı yada eritrosit ömrünü kısaltan herhangi bir hastalığı olan bireylerde HbA1c

düzeylerinde anlamlı düşüşler gözlenir. Benzer şekilde son dönemlerde anlamlı kan kaybı olan bireylerde de HbA1c düzeylerinde yanlış düşük değerler saptanmıştır. Bunun nedeni dolaşımdaki genç eritrositlerin oranının yüksek olmasıdır. Demir eksikliği anemisinde de HbA1c oranı yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni de dolaşımdaki yaşlı eritrositlerin oranının artması olarak gösterilmiştir (102,107,108). Hemogloblin A1c deki %1'lik değişim yaklaşık 35 mg/dl kan glukoz değişikliğini yansıtır.

HbA1c total kan hemogloblinin yüzdesi olarak ifade edilir. HbA1c, HbA1 ve total glikolize hemogloblin genellikle ölçülebilmektedir. Referans aralığı ölçüm yapılan metoda, glikolize hemogloblin metoduna ve labil faktörün bulunup bulunmamasına bağlıdır. Sağlıklı bireylerdeki genel kabul görmüş ortalama referans aralığı aşağıdaki gibidir (103,104). Glikozillenmiş hemogloblinler ve referans aralıkları tablo 6'da verilmiştir (109).

**Tablo 6:** Glikozillenmiş hemogloblinler ve referans aralıkları (109).

Hemogloblin örneği	Ortalama	(%) Aralık
HbA1(A1a+b+c)	6.5	5.0-8.0
HbA1c	4.5	3.0-6.0
Total glikolizeHb(A1+Ao)	4.5	4.5-7.0

## 2.6 Adipoz Doku ve Adipokinler

Vücut ağırlığı normal aralıkta olan insanlarda total yağ hücresi sayısı yaklaşık  $5 \times 10^{10}$  kadardır. Başlangıçta yağ dokusunun sadece trigliserid depoladığı ve termogenezi sağladığı düşünülmese de, yağ dokusunun bu görevlerinin dışında aktif bir endokrin bez gibi davrandığı, pek çok "adipositokin" adı verilen biyoaktif peptit ve hormon salgıladığı anlaşılmıştır. Salgıladığı adipositokinler nedeni ile yağ dokusu ve hücrelerinin genel olarak metabolizma ve immünite üzerine etkileri olmaktadır. Metabolizma üzerine etkileri; besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glukoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncının düzenlenmesi ve koagülasyondur. İmmünite üzerine etkisini de salgıladığı bir takım inflamatuvar ve proinflamatuvar maddelerle göstermektedir (1). Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda bu adipositokinlerin miktarı da artmaktadır. Adipositokinlerden TNF-alfa, İL-6 ve resistin obezitede görülen İD'nin ortaya

çıkmasında önemli rol oynar (110). Bununla birlikte adiponektin ve leptin gibi adipositokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu uyararak insülinin daha az kullanılmasını sağlamaktadır (111). Fibroblastların adipositlere dönüşümü nükleer transkripsiyon faktörü ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR) ile kontrol edilir (112). Enerji fazlalığı geliştiğinde TNF-alfa ve resistin gibi adipositlerden salınan faktörlerle yeni adipositlerin oluşumu ve lipid depolanması inhibe edilirken, enerji açığı geliştiği durumlarda, adiponektin ve leptin gibi proteinlerin serum konsantrasyonları düşmektedir (113). Böylece preadipositlerden yeni adiposit oluşumu uyarılmış olur.

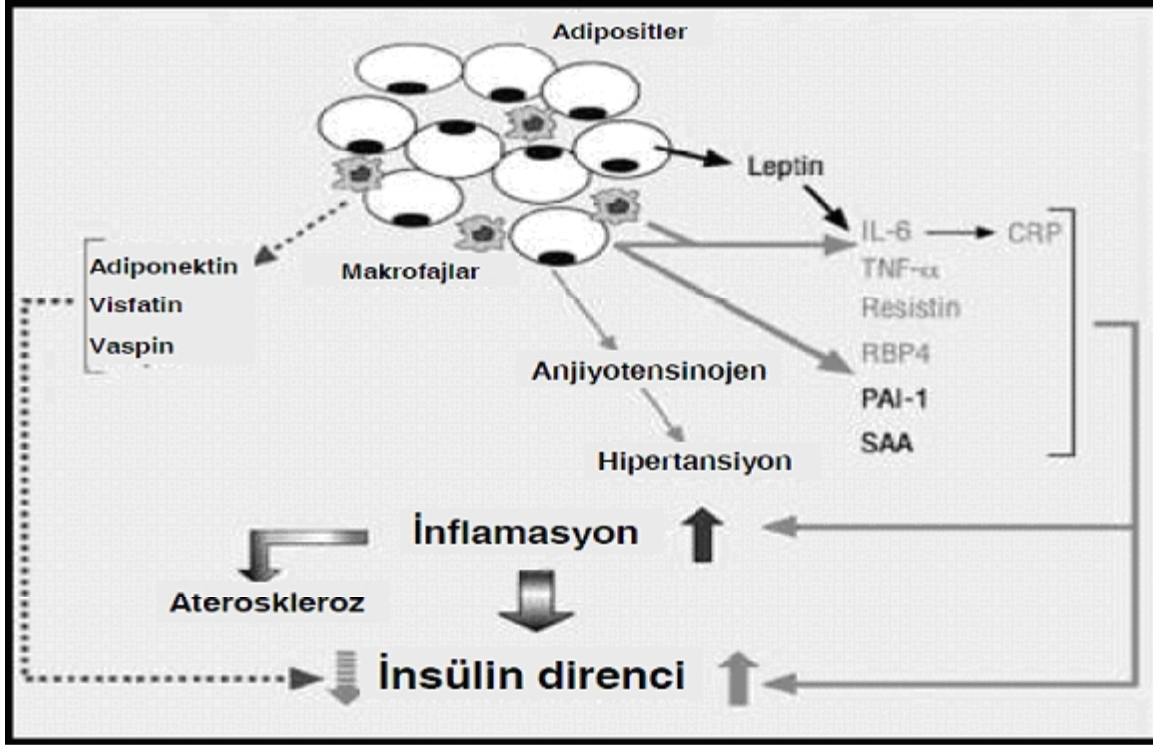
Adipositokinler doksanlı yılların başında ailenin ilk üyesi olan leptin tanımlandığı zaman keşfedilen bir grup adipoz doku türevi hormonlardır. Leptin salınımı yağ kitlesi ile orantılıdır ve anti-obezite sinyalleri sağlar; benzer şekilde gıda alımını, sempatik tonusu, enerji tüketimini hipotalamik yollardan düzenler. Obez hastalarda leptin düzeyi yüksek olmakla birlikte, bu adipositokinin aktivitesine dirençli oldukları gösterilmiştir. Bu keşiften sonra adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu olmuş ve şimdiye kadar 20 civarında üyesi tespit edilmiştir.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. İnflamasyonda rol alanlar; IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$
2. Akut faz reaktanları; Serum amiloid A, ASP (acylation stimulating protein)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar; leptin, adiponektin, visfatin, apelin, resistin.

Yağ ve karaciğer hücrelerinde glukoz ve yağ asitlerinden trigliseritin sentezlenmesi ve depolanması insülin tarafından stimüle edilmektedir. İnsülin yağ hücresinde lipoprotein lipazı aktive ederek hücre içine yağ asidi girişini artırmaktadır. Adrenalin ve noradrenalinin hormon duyarlı lipazı aktive etmesiyle yağ hücresinde trigliserit yıkımı meydana gelmektedir. Böylece yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi sağlanmaktadır. Egzersizde ve stres halinde plazma serbest yağ asidi miktarı 5-8 kat artmaktadır (114). Adipositokinler, yalnızca adipoz dokudan salınmayan ancak önemli bir miktarı düzenli olarak adipoz dokudan salınan polipeptid faktörleri kapsamaktadır. Adipositlerin yanında, adipoz dokunun üçte biri, aralarında makrofajların, fibroblastların ve monositlerin bulunduğu stromal hücrelerden oluşmaktadır. Bunların tümü adipositokin üretimine katkı sağlamaktadır. Bir diğer önemli katkı, ektopik yağ dokuları olan omentum (viseral yağ) ya da kalp (epikardiyal ya da mediastinal yağ) gibi dokulardan sağlanır. Ektopik yağ dokusunun disfonksiyonel bir doku olduğu ve inflamasyona

uğrayarak obezite ilişkili hastalıkların patogeneğinde yer aldığı düşünölmektedir (115). Karaciğer hastalıkları çerçevesinde kastedilen ektopik adipoz doku çok önemlidir, zira burada üretilen faktörlerin hepsi portal ven yolu ile doğrudan karaciğere ulaşmaktadır.



Şekil 3: Adipoz doku, adipokinler ve insülin direnci (116).

Adiponektin eksikliği insülin direnç gelişiminde ve tip2 DM oluşumunda rol oynamaktadır (117). Ayrıca adiponektin eksikliği glukoz intoleransından daha fazla olarak hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir (118). Bir çalışmada insülin direnci olanlara glitazon verilerek, kilo değişikliği olmadan hastalarda adiponektin seviyelerini arttırarak, tip2 DM gelişiminin önleniği gösterilmiştir (119). Başka bir çalışmada ise obezlerde adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (120). Adiponektin eksikliği oluşturulan farelerde TNF alfa seviyelerinde artış, ciddi insülin direnci oluştuğu gösterilmiştir (121). İki tip adiponektin reseptörü en fazla iskelet kası ve karaciğerde eksprese edilmişlerdir (122).

## 2.7 Visfatin

Visfatin ilk olarak 1994'te Samal ve arkadaşları tarafından insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir. Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılmıştır. PBEF'nin lenfosit maturasyonu ve inflamatuvar

regülasyondan sorumlu olduğu rapor edilmiştir (18,123). Daha sonra benzer bir yapı, nikotinamid adenin dinükleotit biyosentezinde rol alan nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) olarak nitelendirilmiş ve bir enzim olarak kabul edilmiştir (124).

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilen, visfatin adıyla yeni bir adipokin tanımlanmıştır. Visfatin geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır (17). Visseral doku artışı ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon bildirilmiştir (125). Subkutan doku ile arasında böyle bir korelasyon yoktur. Visseral doku ile bağlantı nedeniyle visfatin adını almıştır (126,127).

Visfatin hücrenin sitoplazma ve nükleusunda saptanmış olup, başta visseral yağ dokusu olmak üzere beyin, böbrek, akciğer, dalak ve testis gibi birçok organ ve dokuda bulunmuştur. Ayrıca lökosit, makrofaj, epitelial hücreler, sinovyal sıvı ve plazmada da bulunur. Bu nedenle vücutta her yerde bulunduğu söylenebilir. Bu durumun, PBEF olarak hücresel döngüde bulunduğu için olabileceği düşünülmüştür (128).

Visfatin ekspresyonu; lipopolisakkarit, IL-1beta, TNF-alfa ve IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (129). Visfatin salınımını etkileyen faktörler Tablo 7’de görülmektedir.

**Tablo 7:** Visfatinin Salınımını Etkileyen Faktörler

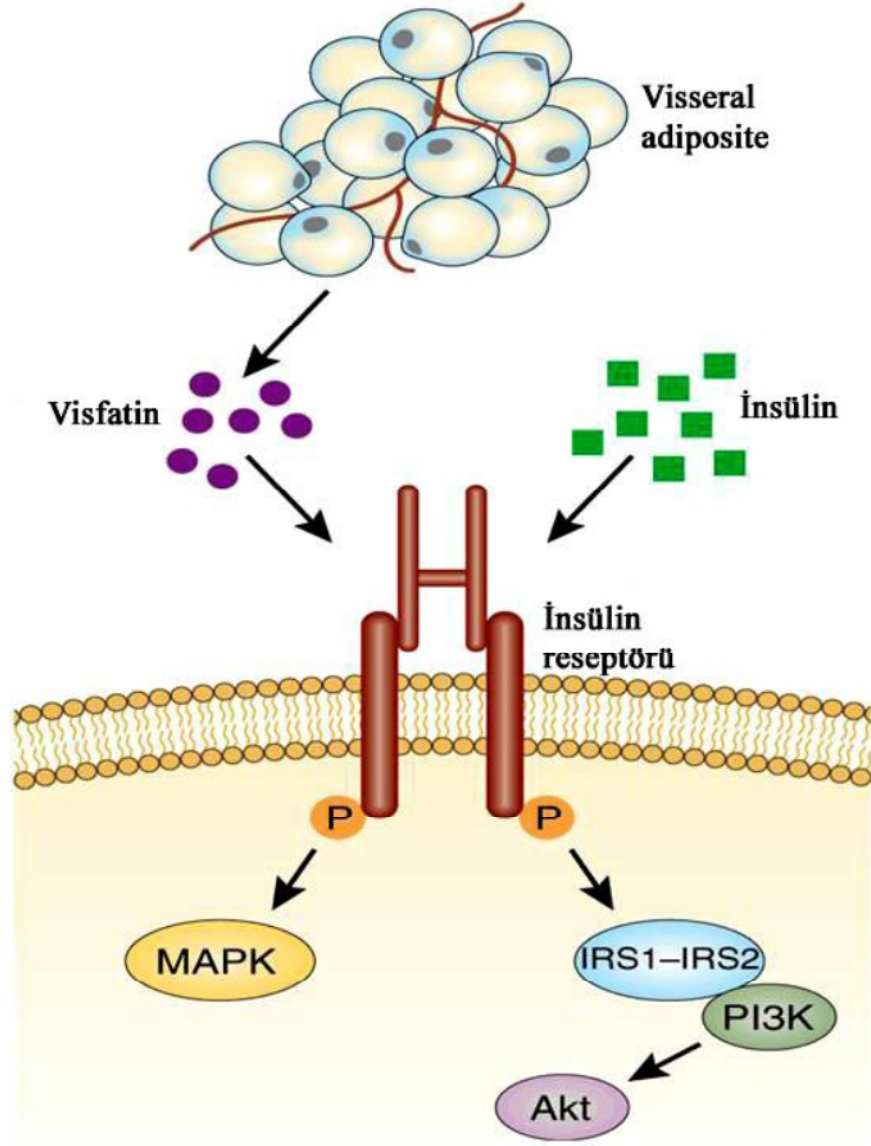
<b>Arttıran</b>	<b>Azaltan</b>	<b>Tartışılabilir Etkililer</b>
Hipoksi, İnflamasyon	İnsülin	Açlık
Hiperglisemi	Somatostatin	Yaş
Antiviral tedavi	Monosature yağ asitleri	Egzersiz
TNF- alfa, IL 6, IL-1 β		Etnik yapı
Kronik Böbrek Hastalığı		Lipopolisakkarid
Gebelik, PKOS		Cinsiyet
Makrostemonosid A		

Visfatin, multiple biyolojik fonksiyonları (endokrin, otokrin ve ayrıca parakrin çok sayıda fonksiyonu) olan yapısal bir proteindir. Nikotinamidten NAD biyosentezinde rol alır

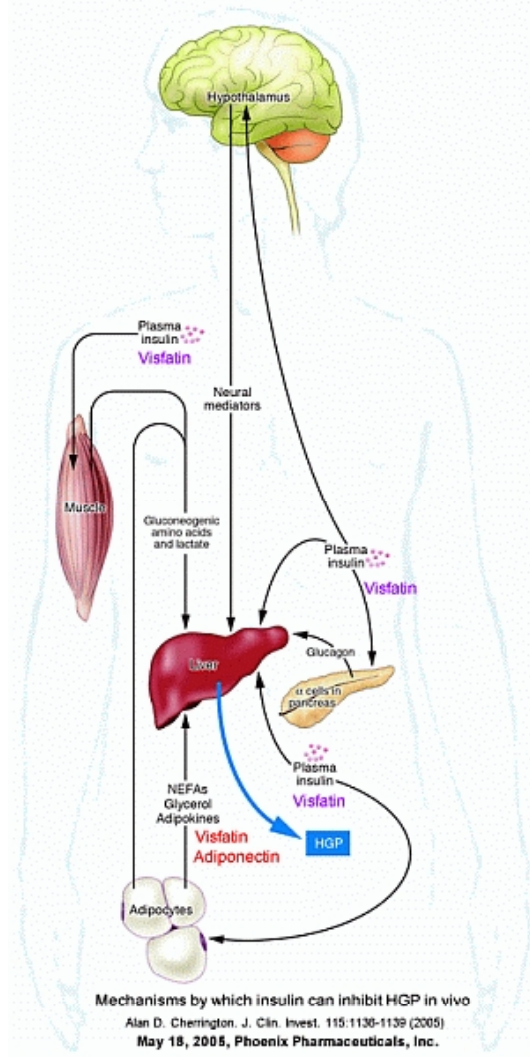


(19). Fonksiyonları içerisinde hücre proliferasyonunun hızlandırılması, nikotinamid mono ve dinükleotid biyosentezi ve hipoglisemik etki vardır (126).

Visfatinin metabolizmaya olan etkilerinden başka etkileri de vardır. Yağ dokusunda matür yağ hücrelerinden daha çok makrofajlar tarafından salgılanır. Rekombinant visfatin, kaspaz-3 ve 8 inhibisyonu yoluyla anti-apoptotik etki gösterir. İnflamatuar bir sitokin olarak visfatin sepsisteki nötrofil apoptozunda önemli rol üstlenir. Visfatin akut akciğer hasarında faydalı bir biyobelirteçtir. Ayrıca karotid arter plaklarındaki makrofajlardan fazlaca eksprese edilir. Visfatin ile stabil olmayan koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon da gösterilmiştir. Visfatin, monositte matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) aktivitesini, mononükleer hücrelerde TNF-alfa ve IL-8 düzeyini artırır. Tüm bu çalışmalar visfatinin pek çok patolojik süreçte ana inflammatuar aracı olduğunu desteklemektedir (130). Hipoksi, inflamasyon ve hiperglisemi gibi faktörler visfatin düzeyini artırırken, insülin ve somatostatin ise visfatin düzeyini azaltır. Visfatin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas beta hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin salınımını etkileyerek önemli bir rol oynar (18). Visfatin insülinomimetik etkilidir ve plazma glukoz seviyelerini düşürücü etkilere sahiptir (17). Visfatin insülin reseptörüne insülininden uzak, farklı bir yerden bağlanır. Hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferal dokulardaki glukoz kullanımını artırarak hipoglisemik etki göstermektedir. Deney hayvanlarında plazma visfatin düzeylerindeki 39 pikomol'lük bir azalma glukoz düzeylerinde 10-20 mg/dl'lik bir artışa yol açmaktadır. Bu veriler plazma glukoz düzeylerini düşürmede fizyolojik bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Ayrıca sirkulasyondaki visfatin konsantrasyonlarının hiperglisemiye paralel olarak arttığı da gösterilmiştir (19).



**Şekil 4:** Visceral yağ dokusundan salgılanan visfatinin insülin reseptörüne farklı bölgeden bağlanması (131).



**Şekil 5:** İn vivo hepatik glukoz üretimi inhibe edebilen, insülin ya da visfatin aracılı mekanizmalar (132). (Yukarıdaki şekildeki kısaltmalar: HGP; hepatik glucose production [karaciğer glukoz üretimi], NEFAs; non-esterified fatty acids [esterleşmemiş yağ asitleri])

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada visfatinin biyolojik etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farelerde rekombinant visfatinin akut intravasküler enjeksiyonunun plazma glukoz düzeyini ilk 30 dakika içerisinde düşürdüğü gösterilmiştir. Visfatinin kronik verilmesinde ise, farelerde plazma glukoz ve insülin düzeyleri üzerine etkisinin zayıfladığı bildirilmiştir. Çalışmada yapılan ileri analiz verileriyle, visfatinin insülinomimetik etki gösteren bir adipositokin olduğu yorumu yapılmıştır (17). Yapılan başka çalışmalarda da Fukuhara ve arkadaşlarını destekler nitelikte insülin direnci, obezite ve bunlarla ilişkili metabolik hastalıkların patogeneğinde yağ hücrelerindeki visfatin ekspresyonunun insülinden bağımsız, selektif düzenleyici bir mekanizma olarak katkısı

olabileceği ve visfatinin insülinomimetik etkisinin olduğu vurgulanmıştır (20,21). Visfatinin in vitro olarak, insülin reseptörünü etkileyerek insülin reseptörünün, IRS-1 ve IRS-2'nin tirozin fosforilasyonunu arttırdığı, insüline benzer biçimde hem PI3K hem de MAP kinaz yolağını uyardığı gösterilmiştir. Visfatinin insülin reseptörüne bağlanma afinitesi insülin ile benzer bulunmuştur. İnsülin reseptörlerini direkt aktive etmekle birlikte insülininden farklı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörlerine bağlanma afinitesi son derece zayıftır (11). Bu bulgular doğrultusunda visfatinin, insülin reseptörünü insülininden farklı bir yolla aktive ettiği ve insülinomimetik etkisini hem parakrin, hem de hormonal yolla gösterdiği ileri sürülmüştür. Özetle, pek çok kanıt visfatin ile insülinin, in-vivo ve in-vitro olarak ortak özellikler taşıdığını göstermektedir. Bunun yanısıra insülin ve visfatin arasındaki önemli farklılardan birisi, insülinin açlık ve tokluk durumlarından önemli ölçüde etkilenirken, farelerde açlık ve tokluk durumunda plazma visfatin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasıdır. Plazma visfatin seviyesi açlıkta insülinin %10'u iken, bu oran beslenme durumunda %3'e düşmektedir. Visfatinin plazmadaki bu düşük konsantrasyonu nedeniyle, plazma glukozu üzerine etkisi, insüline kıyasla ılımlı kalmaktadır (17). İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, Tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (133,134).

Visfatinle HOMA arasında güçlü bir ilişki vardır (22). Bir çalışmada tip 2 DM hastalarında plazma visfatin düzeyi, açlık plazma glukozu ve 2. saat OGTT plazma glukozu ile ilişkili bulunmuştur. HOMA, diğer metabolik ve antropometrik parametrelerle ilişkili saptanmamıştır. Üç ayda glisemik kontrol sağlandıktan sonra visfatin düzeyi ve HbA1c düzeyinin düştüğü ve visfatin ile HbA1c arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (23).

Visfatin ile insülin ve insülin direnci ölçümünü (HOMA) karşılaştıran kimi çalışmalarda pozitif korelasyon saptanırken (24,25), bazılarında ise dolaşımdaki visfatin ile insülin sensitivitesinin belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır (26-28). Açlık plazma insülin düzeyleri ile visfatin arasında ilişki bulunmadığını (27,29,30) ve pozitif ilişki (25,31) bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır. Sonuç olarak visfatin ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Visfatinin fonksiyonları, etkilerinin neler olduğu ve mekanizmaları henüz net olarak bilinmemektedir.

Visfatin, enzyme immunoassay (EIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve RIA yöntemi kullanılarak ölçülebilir (135,136). Bu üç yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada en iyi serum visfatin ölçüm yönteminin ELISA olduğu belirlenmiştir (135). Her ne kadar visfatinin insülinomimetik ve antiapoptotik etkileri arasındaki bağlantılar tam olarak aydınlatılmamışsa da visfatin, adipoz doku, insülin rezistansı ve inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğu görülmektedir. İnsülinomimetik fonksiyonları olan visfatinin keşfi ile glukoz ve lipid homeostazisi, adiposit proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile insülinle ilişkili biyolojilere yeni bakış açısından ışık tutmuştur. Visfatinin visseral yağ dokusundaki artışından dolayı, visfatin ve metabolik sendrom arasındaki ilişki araştırmalara kaynak olmuştur (17).

## **2.8 Karaciğer sirozunda insülin direnci**

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğerin önemli görevleri vardır. Glukoz intoleransı, aşikar diyabet ve insülin direnci kronik KC hastalığı olanlarda sık görülür. Kronik KC hastalığında karbonhidrat intoleransı ilk kez Naunyn tarafından "Hepatojenik Diyabet" olarak tanımlanmıştır (1). Sirozlu hastaların %96'sında glukoz intoleransı, %30 kadarında da klinik olarak diyabet görülebilir (2).

Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda AKŞ değerleri siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamakla birlikte, siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği izlenmiştir (3). KC transplantasyonu uygulanan sirotik diyabeti mevcut hastalarda diyabetin %67 oranında ortadan kalktığına gösterilmesi hepatojenik diyabetin önemini ortaya koymuştur (4).

Karaciğerin tokluk halinde glukojen depolaması, glikojenoliz ile glukoz üretmesi ve postabsorbatif dönemde glukoneogenez yapması nedeniyle; glukoz homeostazında oldukça önemli bir rolü vardır. Glukoz homeostazında birçok hormon ve metabolik faktör yer alır. Fizyolojik koşullarda; hepatositler hepatik glukoz metabolizmasında temel hücrelerdir. Ayrıca kupffer hücreleri, endotelial sinüzoidal hücreler ve hepatik stellat hücreler gibi nonparankimal hücreler de insülin indirgenmesinde ve inflamatuvar proses boyunca sitokin salgılayarak hepatosit glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde yardımcı olurlar (5-7).

Kronik KC hastalarındaki diyabetin en önemli iki sebebi hepatoselüler fonksiyonlarda bozulma ve periferik insülin direncidir. İD, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz metabolizmasındaki insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir. Bir başka ifadeyle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denilmektedir. Metabolik açıdan İD, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tanımlanabilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (8).

Açlık serum glukoz seviyesi normal kalabildiği için, hastalarda KC sirozuyla kompanse DM subklinik olabilir. Böyle durumlarda, glukoz metabolizmasındaki bozukluğu tespit etmek için OGTT uygulamak gerekir (9). 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 (9-12).

KC hastalığı varlığında, insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabet gibi düzensizlikler sonucu glukozun metabolik homeostazı bozulur (137,138). Birçok çalışmada KC sirozlu hastalarda insülin direncinin varlığı gösterilmiş olup, ancak insülin direncinin gelişim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. KC sirozlu hastalardaki hiperinsülineminin ve insülin direncinin, reseptör ve postreseptör hasarından kaynaklandığı, ancak hücresel düzeydeki defekt mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir (13-16).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Haziran 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nin İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran, poliklinikte takipli ve yatarak tedavi gören 28 kompanse karaciğer sirozu olan hasta grup 1 olarak; 28 dekompanse siroz hastası grup 2 olarak ve hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 30 sağlıklı kontrol grubu grup 3 olarak alındı. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya karaciğer biyopsisi ve/veya klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmelere dayanan bulgular sonucu karaciğer sirozu tanısı almış olan ve hepatit markerları pozitif ve/veya PBS ve/veya kriptojenik siroz tanıları olan hastalar çalışmaya alındı. Önceden DM tanısı almış olan ve/veya DM tedavisi görmekte olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik renal yetersizlik açısından detaylı anamnez alındı. Kullandıkları ilaçlar ve hastalık yılı kayıt edildi. Bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı. PHT bulgusu olarak;

- 1- Özofagogastroduedonoskopi ile özofagogastrik varisler
- 2- Fizik muayane veya ultrasonografi ile asit
- 3-Ultrasonografik olarak splenomegali dökümente edildi. Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel, etyolojik ve klinik evreye göre yapıldı.

KC hastalığının şiddeti Child-Pugh skorumla yöntemi ile değerlendirildi;

**Tablo 2:** Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	yok	1-2	3-4
Asit	yok	hafif	orta
Bilirubin (mg/dl) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zaman(uzamış saniye)	1-4	4-6	>6

(\*) 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).

Skorlama sonunda; 5-6 puanda olanlar Child-Pugh A, 7-9 puanda olanlar Child-Pugh B ve 10-15 puanda olanlar Child-Pugh C (dekompanse karaciğer hastalığı) olarak dikkate alındılar.

KC hastalığının klinik evresinde asit durumu ve ensefalopati öyküsü dikkate alındı.

Sağlıklı gönüllülerde hepatit markerlarının negatif olmasına ve biyokimyasal parametrelerinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi.

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 10 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra insülin, C peptid ve visfatin düzeylerinin ölçüleceği serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -80°C’de saklandı.

Tüm KC sirozlu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda 12 saat açlık sonrasında glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin, albümin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), hemogram (tam kan sayımı), PTZ, INR, insülin, C peptid, HbA1c ve visfatin düzeyleri ölçüldü. Ölçümler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya AD. laboratuvarının olanakları kullanılarak yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının serum insülin ve C peptid düzeyleri Siemens Adviva Centaur XP cihazıyla kemilüminessans ölçüm yöntemi ile, HbA1c düzeyleri Cobas Integra



800 cihazıyla immuntürbidimetrik ölçüm yöntemi ile, glukoz düzeyleri Cobas İntegra 800 cihazıyla spektrofotometrik ölçüm yöntemi ile, visfatin düzeyleri ise ELx 800 Biotek cihazıyla ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Serum insülin düzeyleri mikroU/ml, C peptid ng/ml düzeyleri ng/ml, HbA1c düzeyleri %, glukoz düzeyleri mg/dl ve visfatin düzeyleri ng/ml olarak ifade edilmiştir.

İnsülin direncini yansıtan HOMA-IR değeri, HOMA (homeostasis model assesment) formülü ile hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık insülin (mikroU/ml)} \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

HOMA-IR hesaplanarak > 2,7 değerler insülin direncinin varlığı (HOMA-IR +) olarak kabul edildi (140). Açlık glukozu mg/dl'den mmol/l'ye çevrilmek için 0.0555 ile çarpıldı.

İstatistiksel analizler S.P.S.S. 16,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) istatistiksel paket programında yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları, parametrik veriler için aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, nonparametrik veriler için medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Tüm gruplar arasında nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi, parametrik verilerin karşılaştırılması için ise One-Way Anova testi kullanıldı. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımını saptamak için Ki-Kare testi kullanıldı. Siroz grubunda parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson Korelasyonu kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 28 kompanse KC sirozu olan hasta grup 1 olarak; 28 dekompanse KC sirozu olan hasta grup 2 olarak ve hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 30 sağlıklı kontrol grubu grup 3 olarak alındı. Çalışmaya katılan olguların demografik dağılımı ve laboratuvar sonuçları tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Grupların demografik dağılımı ve laboratuvar sonuçları

	<b>Grup 1 (n = 28)</b>	<b>Grup 2 (n = 28)</b>	<b>Grup 3 (n = 30)</b>	<b>P</b>
Yaş, yıl	51,60±16,22	61,28±12,30	43,10±12,79	<0,001
Cinsiyet, E/K	17/11	17/11	15/15	0,642
Hb, g/dl	13,25±2,02	11,35±1,95	14,03±1,65	0,001
Htc, %	40,50±5,17	35,72±6,16	42,47±4,65	0,002
WBC, K/uL	4,81 (3-18)	6,36 (2-16)	8,02 (5-13)	0,081
PLT, K/uL	106,61±49,08	131,36±95,31	292,60±77,90	<0,001
AKŞ, mg/dL	94,36±12,17	94,43±11,35	94,80±11,74	0,988
Kreatinin, mg/dL	0,86 (0,51-2,55)	0,94 (0,42-4,18)	0,78 (0,59-1,00)	0,547
Albumin, mg/dL	3,29±0,66	2,32±0,52	3,96±0,37	<0,001
AST, U/L	47 (14-197)	53 (12-735)	19 (9-38)	0,009
ALT, U/L	45,50 (14-344)	34 (8-179)	16,50 (6-74)	0,001
GGT, U/L	51,50 (10-580)	48 (8-552)	15 (4-49)	0,008
ALP, U/L	133,86±90,84	150,57±101,48	76,50±21,87	0,001
D. Bil., mg/dL	0,66±0,35	1,69±1,74	0,21±0,11	<0,001
İ. Bil., mg/dL	0,65±0,44	1,05±0,78	0,32±0,22	0,001
INR	1,17±0,16	1,70±0,55	1,10±0,13	<0,001
PTZ, sn	15,30±2,15	18,82±5,27	12,55±0,91	<0,001
Visfatin, ng/mL	0,90 (0,50-12,50)	0,79 (0,56-4,51)	0,92 (0,52-9,34)	0,197
HbA1c, %	5,52±0,42	5,36±0,57	5,56±0,40	0,255
İnsülin, µU/mL	10,50 (2-80,80)	9,67 (2-300)	8,82 (2-33,60)	0,219
C peptid, ng/mL	3,72±2,72	6,55±5,78	2,81±1,44	0,001
HOMA	2,37 (0,44-19,43)	2,15 (0,41-17,07)	2,01 (0,45-8,46)	0,364
Child skoru	6 (5-8)	8 (5-13)	-	<0,001
MELD skoru	9,71±2,95	14,04±5,80	-	0,001

Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma; kategorik veriler sayı (n), yüzde (%); nonparametrik veriler medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunuldu.

Hb: Hemoglobin, Htc: Hemotokrit , WBC: White blood cell, PLT: Platelet, AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, D. Bil: Direkt bilirubin, İ. Bil: İndirekt bilirubin, INR: Uluslararası normalize edilmiş protrombin zamanı, PTZ: Protrombin zamanı, HbA1c: Glikolize hemoglobin, HOMA: Homeostasis Model Assessment, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum.

Gruplar arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturuyordu ( $p < 0,001$ ). Yaş ortalamalarına bakılacak olursa grup 2 ( $61,28 \pm 12,30$ ) > grup 1 ( $51,60 \pm 16,22$ ) > grup 3 ( $43,10 \pm 12,79$ ) sıralaması görülüyordu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p = 0,633$ ). Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi'ne göre KC sirozu grubunun %50'si Child-A, %39,2'si Child-B, %10,8'i Child-C olarak evrelendirildi. Hastaların %73,2'sinin MELD skoru  $< 15$ , %26,8'inin ise MELD skoru  $> 15$  bulundu. Dekompanze KC sirozu grubunda Child-B ve C evresinde bulunan hasta sayısı daha fazlaydı. Sigara ve alkol kullanımı gruplar arasında benzerdi.

C peptid hem grup 1 ve 2, hem de grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark oluşturuyordu ( $p$  değeri sırasıyla 0,018 / 0,001), ancak grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark oluşturmuyordu ( $p = 1,000$ ). C peptid düzeyi ortalamalarına bakılacak olursa grup 2 ( $6,55 \pm 5,78$ ) > grup 1 ( $3,72 \pm 2,72$ ) > grup 3 ( $2,81 \pm 1,44$ ) sıralaması görülüyordu. AKŞ, insülin, HOMA, HbA1c ve visfatin tüm gruplar arasında anlamlı fark göstermedi ( $p > 0,05$ ) (tablo 9).

**Tablo 9:** Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması

	<b>Grup 1 vs Grup 2 (p)</b>	<b>Grup 1 vs Grup 3 (p)</b>	<b>Grup 2 vs Grup 3 (p)</b>
<b>AKŞ, mg/dL</b>	1,000	1,000	1,000
<b>HbA1c, %</b>	0,627	1,000	0,355
<b>İnsülin, µU/mL</b>	0,741	1,000	0,265
<b>C peptid, ng/mL</b>	0,018	1,000	0,001
<b>Visfatin, ng/mL</b>	0,342	1,000	0,376
<b>HOMA</b>	1,000	0,730	0,619

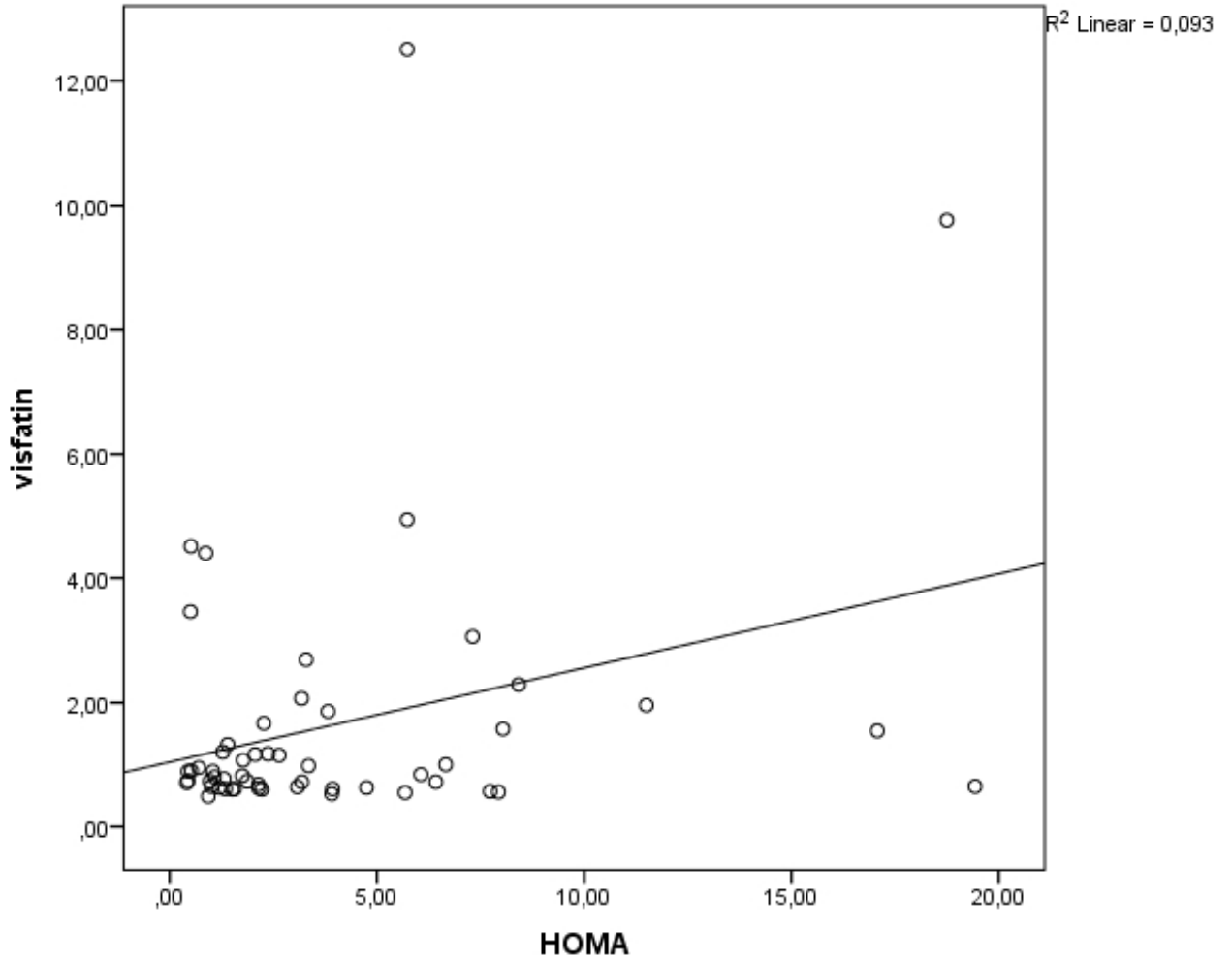
**Tablo 10:** Karaciğer sirozu olan hastaların etyolojilerine göre dağılımı

	<b>Grup 1 (n)</b>	<b>Grup 2 (n)</b>
Kronik hepatit B	10	10
Kronik hepatit C	8	6
Kriptojenik	6	6
Kardiyojenik	-	1
Wilson hastalığı	3	-
Kronik hepatit B + D	1	4
Hemokromatozis	-	1

**Tablo 11:** Karaciğer sirozu olan hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre dağılımı

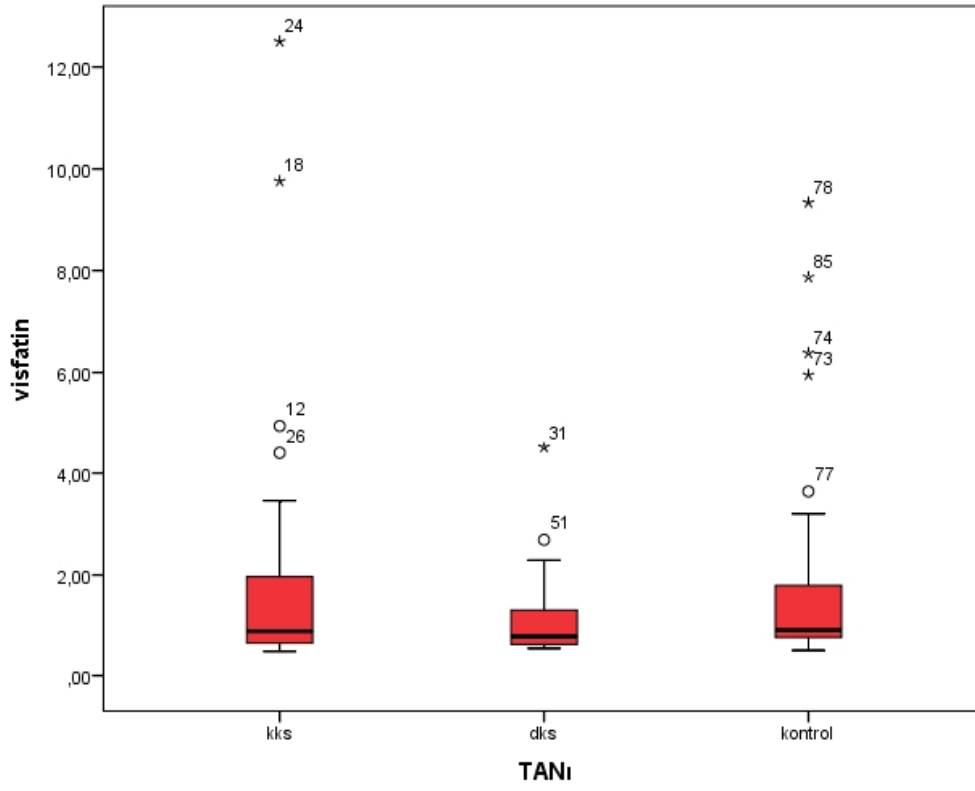
	<b>Grup 1 (n)</b>	<b>Grup 2 (n)</b>
Child-Pugh A	22	6
Child-Pugh B	6	16
Child-Pugh C	-	6

Karaciğer sirozu olan hastalarda etyoloji ve Child-Pugh skorlaması ile HOMA arasında korelasyon saptanmadı.

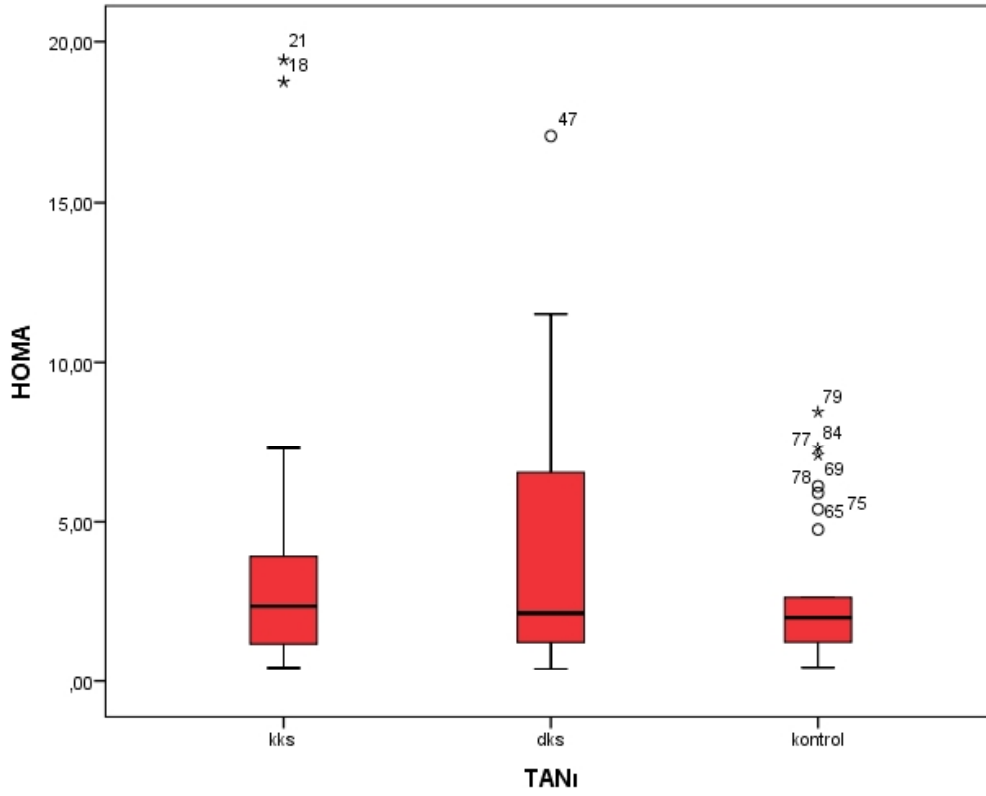


**Şekil 6:** Karaciğer sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA ilişkisi

Karaciğer sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,305$ ,  $p=0,025$ ).



Şekil 7: Gruplar arası visfatin oranlarının karşılaştırılması



Şekil 8: Gruplar arası HOMA oranlarının karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

KC sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (41). KC sirozlu hastaların çoğunda bozulmuş glukoz toleransı bildirilmektedir (140-142). Birkaç çalışmada KC sirozlu hastalarda postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi rapor edilmiştir (143,144).

Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda, glukoz intoleransının KC sirozlu hastalarda dolaşımında yüksek düzeyde insülin olmasına rağmen, kaslarda insülin aracılı glukoz yararlanımında oluşan hasardan kaynaklandığı bildirilmiştir (145-147).

KC sirozlu hastalardaki hiperinsülineminin ve insülin direncinin reseptör ve postreseptör hasarından kaynaklandığı, ancak hücresel düzeydeki defekt mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir (13-16).

KC hastalarında görülen diyabete "hepatojen diyabet" denir ve patofizyolojik olarak Tip 2 diyabetten ayrılır. Hepatojen diyabette kas, yağ dokusu ve karaciğerde azalmış insülin duyarlılığı, azalmış glukoz etkinliği, pankreas beta adacık hücrelerinde glukozu karşı artmış duyarlılık, karaciğerde insülinin yeterince yıkılamaması ve portosistemik şantlar hiperinsülinemiye ortaya çıkaran faktörlerdir (148).

İnsülin direncinin altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zorlu bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem ise HOMA formülüdür. HOMA-IR, açlık glukozu ve insülin düzeyinden İD'ni ölçmeye yarayan fizyolojik temelli bir modeldir. Kompleks öglisemik klemp yerine kullanılan etkili ve kolay yapılabilen bir testtir. HOMA yönteminde, insülin sekresyonu pulsatil olduğu için 5'er dakika arayla alınan kan örneklerindeki glukoz ve insülin düzeyinin ortalamasının kullanılması daha kabul gören bir yöntemdir. Ancak klinik pratikte sıklıkla tek örnek değeri kullanılarak HOMA-IR hesaplanmaktadır. Bonora ve ark. 115 kişi üzerinde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve HOMA-IR tekniğiyle bakılan İD'ni karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda iki test arasında güçlü korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). Sonuç olarak HOMA-IR'ın büyük ölçekli veya epidemiyolojik çalışmalarda güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da insülin direnci ölçüm tekniği olarak HOMA kullanılmıştır. Çalışmamızda HOMA hesaplanması için açlık kan glukozu ve insülinin tek ölçüm değeri kullanılmıştır.

Çalışmamız literatürdeki birçok çalışmanın aksine, siroz grubunda AKŞ, insülin, HbA1c ve visfatin düzeyleri ile HOMA değerinin kontrol grubu ile benzer olduğunu gösterdi. Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamasıyla birlikte siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği izlenmiştir (3). 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 gerekir (9). Çalışmamızda siroz grubu ile kontrol grubu arasında insülin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesine rağmen, insülin değerleri siroz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

C peptid düzeyi siroz grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. C peptid hem grup 1 ve 2, hem de grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark oluşturuyordu (p değeri sırasıyla 0,018 / 0,001), ancak grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark oluşturmuyordu (p=1,000). C peptid düzeyi ortalamalarına bakılacak olursa grup 2 ( $6,55 \pm 5,78$ ) > grup 1 ( $3,72 \pm 2,72$ ) > grup 3 ( $2,81 \pm 1,44$ ) sıralaması görülmüyordu. Gagnoli G. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada siroz grubunda kontrol grubuna göre insülin ve C peptid seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin karaciğer sirozu olan hastalarda beta hücre hipersekresyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca karaciğer sirozu olan hastalarda insülin ve C peptidin azalmış hepatik yıkımının da buna katkı sağladığı kanaatine varılmıştır (150). Vetter D. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise insülin ve C peptid seviyelerinin siroz grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına, karaciğer sirozu olan hastalarda insülin ve C peptidin azalmış üriner metabolik klirensinin neden olabileceği düşünülmüştür (151).

Jan Freark de Boer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma şu verileri ortaya koymuştur: Sirozlu hastalarda hepatik visfatin mRNA ve dolaşımdaki visfatin düzeyleri önemli ölçüde azalmaktadır, muhtemelen hepatik sekresyon ve ekspresyon azalması ile ilişkilidir. Sirozda visfatin hepatik glukoz üretimi ile ilişkilidir. Visfatin düzeyleri KC fonksiyonlarındaki azalma ile azalır, arteriyel keton vücut oranı ve hepatik nikotinamid adenin dinükleotid üretimi ile doğrudan ilişkili (korele) bulunmuştur. Visfatin KC, kas, kemik iliği ve aynı zamanda adiipoz dokudan en yüksek seviyelerde eksprese edilir. Hepatik üretiminin azalması, sirozda visfatin düzeylerinin azalmasında katkıda bulunmaktadır. Ayrıca veriler ilk kez göstermektedir ki; dolaşımdaki visfatin düzeyleri sirozda insülin direnci veya insülin



seviyeleri ile korelasyon göstermemektedir. Literatürdeki ilgili veriler, KC hastalığı olmayan hastalarda plazma visfatin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki konusunda çelişkilidir. Çalışmadaki ilginç bir bulgu ise hepatik glukoz üretimi ile plazma visfatin düzeyleri pozitif korelasyon bulunmaktadır, bu da visfatinin glukoz metabolizması üzerine bazı etkileri olabileceğini göstermektedir. Çalışmanın bir diğer potansiyel önemi olan sonucu visfatin düzeyi ile arteriyel keton vücut oranı (KBR) arasında pozitif korelasyon olduğunun gösterilmiş olmasıdır (152).

Visfatin ile insülin ve insülin direnci ölçümünü (HOMA) karşılaştıran kimi çalışmalarda pozitif korelasyon saptanırken (24,25), bazılarında ise dolaşımdaki visfatin ile insülin sensitivitesinin belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır (26-28). Açlık plazma insülin düzeyleri ile visfatin arasında ilişki bulunmadığını (27,29,30) ve pozitif ilişki (25,31) bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır. Bizim çalışmamızda ise KC sirozu olan hastalarda visfatin ile HOMA arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak, visfatin ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir. Visfatinin fonksiyonları, etkilerinin neler olduğu ve mekanizmaları henüz net olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha net ve kesin bilgilere ulaşabilmek için örnek hacmi büyük ve daha kapsamlı serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Nauyn B. Der diabetes mellitus, In: Nauyn B, editör. 2nd ed. Vienna: Holder. 1996.128-39.
2. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007;120:829-34.
3. Allison MED, Wreghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-39.
4. Manuela M, Frida L, Olivera R. Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Cirrhosis Are Normalized After Liver Transplantation. *Hepatology* 1999;30(3):649-54.
5. 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;186:455-60.
6. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, et al. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism* 1993;42:477-81.
7. Casteleijn E, Kuiper J, Van Rooij HCJ, et al. Hormonal control of glycogenolysis in parenchymal liver cells by Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1988;263:2699-703.
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
9. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-5.
10. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
11. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:1822-8.
12. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem: *Annals of Hepatology: January-March: 2009;8(1):13-20*

13. Wardzala LJ, Hirshman M, Pofcher E, et al. Regulation of glucose utilization in adipose cells and muscle after long-term experimental hyperinsulinemia in rats. *J Clin Invest* 1985;76: 460-9.
14. Rizza RA, Mandarino LJ, Genest J, et al. Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia* 1985; 28:70-5.
15. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, et al. Effects of sustained physiological hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 1994; 37:1025-35.
16. Marchesini G, Bianchi GP, Zoli M, et al. Glucose homeostasis in cirrhosis. In: Tygstrup N, Orlandi F, eds. *Cirrhosis of the liver: methods and fields of research*. Amsterdam: Elsevier, 1987:165-76
17. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–30.
18. Beltowski, J. “Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity?”, *Med Sci Monit* 2006;12:112-9.
19. Samal B, Sun Y, Steans G, et al. Cloning and Characterization of the cDNA Encoding a Novel Human Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. *Mol Cell Biol* 1994;14(2):1431-7.
20. Kralish S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005;185-8.
21. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49:1909-14.
22. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, et al. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism*. 2007;56:565–70.
23. Zhu J, Schott M, Liu R, et al. Intensive glycemic control lowers plasma visfatin levels in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2008; 40(11): 801-5.

24. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-9.
25. Tan BK, Chen J, Digby JE, et al. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:5022-8.
26. Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2007; 67:796-80.
27. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre B-cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-70.
28. Doğru T, Sönmez A, Taşçı I. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:24-29.
29. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50:1033-7.
30. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54:2911-6.
31. Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:364-7.
32. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve arkadaşları: Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenteroloji*1997: 8-9
33. Öztürk K, Ökten A. *İç Hastalıkları* 2002;1:1077-8
34. Göral V. Karaciğer fibrozisinde tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:44-8.
35. Sherlock S, Dooley J, eds. *Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System*. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365-80.

36. Sherlock S, Dooley J. Chronic Hepatitis. In: Sherlock S, ed. Diseases of the Liver and Biliary System, 10th edition, London: The Blackwell Science 1997: 303-35.
37. Çakaloğlu Y. Kronik Hepatit. In: Ökten A, ed. Gastroenterohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001;387-40.
38. Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer Sirozu. In: Ökten A, ed. Gastroenterohepatoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001; 449-50.
39. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E. et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. Hepatology 1983; 3: 928-31.
40. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999;29:6649-10.
41. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004;19:369-71.
42. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(16): 6-18
43. Ismail MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. Gastroenterology 2001 Nov;121:1185-90.
44. F. Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitabevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-53
45. Büyüköztürk K, Ökten A. İç Hastalıkları Kitabı. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007; 1077-80.
46. Sherlock S, Dooley J. Ascites. In: Sherlock S, Dooley J ed. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997; 119-34.
47. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. Hepatology 1996; 23(2): 264-73.

48. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Societi of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-9.
49. Dolar E.Karaciğer Sirozu. Klinik Karaciğer Hastalıkları. Bursa: Nobel ve GüneşTıp Kitapevi;2002.s343-61.
50. Özel M, Karaciğer Sirozu, Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2008; 489-90.
51. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. *Friedman Gastroenterology* 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639-63.
52. Fibrozis, cirrhosis and portal hypertension. In: Forbes A, Misiewicz JJ, Compton CC et al Eds. *Atlas of Clinical Gastroenterology*. 3rd Ed. 2005:123-4
53. Polio J, Groszmann RJ. Hemodriamic factors involved in the development and rapture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986,8 (4):318-31.
54. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepato*1995;22(6):633-41.
55. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000;20(3):286-922.9.
56. Martini G A. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*, 1975; 4:439-40
57. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 23, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. *European Journal of Hepatology* 2010; vol. 53: 179-90.
58. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prosnosis and therapeuticevaluation in cirrhosis with Coxs multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenteroloji* 1986; 21: 163-8
59. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-HillCompany*, 1999: 549-58.

60. Micheal A, Heneghan and James P. Clinical manifestation of liver disease. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O'Grady J, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. Elsevier Mosby; Printed in China; 2006: 191-202.
61. 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
62. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002:7:110-2
63. 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.
64. 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: 124:91-2.
65. 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: 98:1167-8.
66. 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: 125:993-4.
67. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003: 98:1395-6.
68. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005: 242: 724-31
69. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *J Gastroenteroloji Hepatoloji* 2007;8:1440-76.
70. Tanyeri F, Gestasyonel ve pregestasyonel diyabet. *Diabet Forumu* 2008; 1: 7-12.

71. Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000;1252-72.
72. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, McGraw Hill, 2004: 660-6.
73. Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 83-102.
74. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2001;Vol. 2:2109-37.
75. Gürlek A, Kayaalp S.O. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Ed. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı, Hacettepe-Tıp. 2005: 2; 1039-52.
76. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 20: 665-79.
77. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. The New England Journal of Medicine, 1999; 341: 248-57.
78. Bolu E. İnsülin etkisi ve insülin direnci mekanizmaları 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 47-69.
79. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in noninsulin diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989; 38: 387- 95.
80. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232
81. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, 2008;1:29-30



82. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
83. Karşıdağ K, İnsülin Direnç Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004;1:15-7.
84. Altıntaş Y; Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001: 839-49.
85. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997; 839-52.
86. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologica* 1995; 38. 1378-88.
87. Stepan CM, Lazer MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance Trends in *Endocrinology Metabolism* 2002; 13: 18-23.
88. Howard BW. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipid* 1994; 5. 216-20.
89. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes *Diabetologia* 1987;30: 622-6.
90. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61.
91. Periferik İnsülin Direnci Çalışma Grubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları.2002:26-8
92. Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri. İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi yayını; 2000: 53-4
93. Chiu KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus; *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 614-8.
94. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, et al. Metabolic defects in non diabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997; 46: 1001-9.

95. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, et al. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575-86.
96. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, et al. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. 1991;90:229-35.
97. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen Y-DI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32; 52-9.
98. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9
99. Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95
100. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865-70.
101. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: The risks of complications. *Horm Res* 2002; 57: 34-9.
102. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Prof. Dr. Selahattin Koloğlu, MN Medikal ve Nobel, İstanbul, 2005; (2),155-280.
103. Higgins PJ, Garlick RI, Bunn HF. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. Role of glucose permeability. *Diabetes* 1982;31:743-8.
104. Smith RJ, Koenig RJ, Binnerts A, et al. Regulation of HbA1c in human erythrocytes in vitro. *J Clin Invest* 1982;69:1164-8.
105. Mc Clellan JE, Donegan C, Thorup OA, et al. Survival time of the erythrocyte in myxedema and hyperthyroidism. *J Lab Clin Med* 1958; 51: 91-6.
106. Muldowney FP, Crooks J, Wayne EJ. The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxoedema. *Clin sci* 1957; 16: 309-14.

107. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A. Burtis, Ph. D. Edward R. Ashwood, M. D. Third Edition. 2003. 790-6.
108. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Haase R, Longo, Jameson, 2003. 15th edition 2019-25.
109. Sacks AB, Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2006:837-99
110. Chen XD, Lei T, Xia T. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor- $\alpha$  in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:271-9.
111. Wisse BE, Ogimoto K, Morton GJ, et al. Physiological regulation of Hypothalamic IL-1 $\beta$  gene expression by leptin and glucocorticoids: implications for energy homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:1107-13.
112. Deplanque D. Cell protection through PPAR nuclear receptor activation. *Therapie* 2004;59:25-9.
113. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, et al. Serum adiponectin in young adults: interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14:492-8.
114. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-29.
115. Marra F. and Bertolani C. Adipokines in Liver Diseases. *Hepatology* 2009;50(3):957-69.
116. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17: 4-12.
117. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116:1784-5.

118. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-1.
119. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001; 50: 2094-5.
120. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-80.
121. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941-2.
122. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003; 423:762-3.
123. Kim MK, Lee JH, Kim H, et al. (2006) Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *J Mol Biol.* 362:66-77.
124. Sommer G, Garten A, Petzold S, et al. (2008) Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond).* 115:13-23.
125. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(2):164-70.
126. Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in  $\beta$  cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6(5):363-75.
127. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005;11(8):344-7.
128. Adegate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008; 15, 1851-62.

129. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J. Mol. Endocrinol* 2001; 26, 107–17.
130. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, et al. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 2–11.
131. Murphy K.G, Bloom S.R, Are all fats created equal?, *Nat Med*,2006; 12: (1), 32-3.
132. Cherrington AD. *J Clin Invest.* 2005 May; 115: 1136-9
133. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and Insulin Resistance *Mol Med* 2008;14(11-12):741-51.
134. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with themetabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38(1):71-2.
135. Körner A, Garten A, Blüher M, et al. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4783-91.
136. Nüsken KD, Nüsken E, Petrasch M, et al. Preanalytical influences on the measurement of visfatin by enzyme immuno assay. *Clin Chim Acta* 2007;382:154-6.
137. 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;4:273-7.
138. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, et al. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 21;15(3):280-8.
139. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 498-504.
140. Comr HO, Schreiber W, Elkington SC. Cirrhosis and diabetes. *Dig Dis* 1971; 16:227-39.
141. Kingston ME, Ashraf AM, Atiyeh M, et al. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 688-94.

142. Buzzeli G, Chiarantini E, Cotrozzi G. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. *Liver* 1988; 8: 354-9.
143. Johnson J, Alberti KGMM, Farber OK. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. *Lancet* 1977; i: 1-3.
144. Proietto J, Dudley FJ, Aitken F. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cirrhosis. The importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-65.
145. Petrides A, Stanley T, Matthews DE, et al: Insulin resistance in cirrhosis: Prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28: 141-149.
146. Merli M, Leonetti F, Riggi O, et al: Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649-54.
147. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, et al: Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effects of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 694-703.
148. Compean DG, Quintana JOJ, Gonzalez JAG, et al. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009;15(3):280-8.
149. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
150. Gagnoli G, Signorini AM, Tanganelli I. Plasma levels of insulin, C-peptide and glucagon in liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest.* 1981 Jan-Mar;4(1):1-5.
151. Vetter D, Doffoel M, Paris-Bockel D, et al. [Malnutrition and deficiency of insulin secretion in alcoholic cirrhosis. Study by the assay of urinary C-peptide]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986 May;10(5):424-9.
152. De Boer JF, Bahr MJ, Boker KH, et al. Plasma levels of PBEF/Nampt/visfatin are decreased in patients with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:196-201.