



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

KARACİĞER SİROZUNDA İNSÜLİN DİRENCİ

Dr. Roni ATALAY

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Vedat GÖRAL**

DİYARBAKIR-2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Ayşegül Jale Saraç ve İç Hastalıkları A.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Vedat Göral'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.D. ve Biyokimya A.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez Laboratuvarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, değerli eşim Dr. Sevgi Atalay'a ve gösterdiği olgun, sabırlı davranışından dolayı oğlum Berken Atalay'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iv
Şekiller	v
Tablolar	vi
Özet	vii
Summary	viii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Karaciğer Sirozu	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Prevalans.....	2
2.1.3. Etyoloji.....	2
2.1.4. Sınıflama.....	3
2.1.4.1. Morfolojik sınıflama.....	4
2.1.4.2. Fonksiyonel sınıflama.....	4
2.1.4.3. Klinik sınıflama.....	5
2.1.4.4. Etyolojik sınıflama.....	5
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Klinik Bulgular.....	8
2.1.7. Semptomlar	8
2.1.8. Fizik Bulgular.....	9
2.1.9. Tanı.....	10
2.1.10. Prognoz.....	12
2.1.11. Komplikasyonlar.....	13
2.2. İnsülin.....	14
2.2.1. İnsülin molekülünün yapısı.....	14
2.2.2. İnsülin sekresyonu ve eliminasyonu.....	15
2.2.3. İnsülin reseptörü ve sinyal mekanizması.....	16
2.2.4. İnsülinin metabolik etkileri.....	17
2.3. İnsülin direnci.....	18

2.3.1. İnsülin direnci mekanizmaları.....	19
2.3.2. İskelet kasında insülin direnci.....	20
2.3.3. Yağ dokusunda insülin direnci.....	20
2.3.4. Karaciğerde insülin direnci.....	20
2.3.5. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri.....	20
2.3.5.1. Homeostasis model assesment (HOMA).....	21
2.3.5.2. HOMA modelinin fizyolojik temelleri.....	21
2.4. C-Peptid	25
2.5. Hemoglobin A1C	25
2.6. Sitokinler.....	25
2.6.1. TNF- α	26
2.6.2. İnterlökin 1.....	27
2.6.3. İnterlökin 2.....	27
2.6.4. İnterlökin 6.....	27
2.6.5. İnterlökin 8.....	28
2.6.6. İnterlökin 10.....	28
2.7. C-Reaktif protein (CRP).....	29
2.7.1. Yüksek duyarlı CRP.....	30
3. Gereç ve Yöntem.....	31
4. Bulgular.....	32
5. Tartışma.....	38
6. Kaynaklar.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

C-AMP	: Siklik adenosin monophosfat
CRP	: C-reaktif protein
Hs-CRP	: Yüksek duyarlı C-reaktif protein
ECM	: Ekstrasellüler matriks
EGF	: Epidermal growth factor
ET-1	: Endotelin-1
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
GLUT-4	: Glikoz transport edici protein-4
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment insulin resistance
IL	: İnterlökin
IL-1β	: interlökin-1beta
IL-2RES	: interlökin-2reseptör
IRS	: İnsülin reseptör substrat
KC	: Karaciğer
MELD	: Model for End-Stage Liver Disease
MHC	: Majör histolojik uyumluluk kompleksi
MMP	: Metaloproteinazlar
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PHT	: Portal hipertansiyon
PI3K	: Fosfatidilinsitol-3 kinaz
PIP3	: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB	: Protein kinaz B
PKC	: Protein kinaz C
PTZ	: Protrombin zamanı
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
TGF-β1	: Transforming growth factor beta1
TIMMP	: MMP-doku inhibitörleri
TNF	: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil-1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.....	4
Şekil-2. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit.....	4
Şekil-3. Proinsülin hormonunun yapısı	14
Şekil-4. İnsülin reseptörü	16
Şekil-5. HOMA modelinin fizyolojik temeli	23
Şekil-6. 1985 HOMA modeli (A) ve 1996 HOMA modeli (B).....	24
Şekil-7. Grup 1 sirozlu hastaların Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerlerinin ortalamasının grafik olarak gösterilmesi.....	36
Şekil-8. Grup 1 sirozlu hastalarda etyoloji ile HOMA-IR değerlerinin ortalamasının grafik olarak gösterilmesi.....	37

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo-1. Siroz etyolojisi.....	3
Tablo-2. Modifiye Child-Turcotte Pugh Skoru.....	12
Tablo-3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar.....	14
Tablo-4. İnsülinin metabolik etkileri	18
Tablo-5. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun demografik verileri.....	32
Tablo-6. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun ortalamalarının karşılaştırılmış sonuçları.....	33
Tablo-7. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun HOMA-IR pozitifliğinin karşılaştırılması	34
Tablo-8. Grup 1 sirozlu hastalarda HOMA-IR pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılmış sonuçları.....	34
Tablo-9. Grup 1 sirozlu hastaların cinsiyet ve HOMA-IR pozitifliği dağılımı.....	35
Tablo-10. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR pozitifliğinin Child-Pugh sınıflamasıyla karşılaştırılması.....	35
Tablo-11. Grup 1 sirozlu hastaların Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo-12. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR pozitifliğinin etyoloji ile karşılaştırılması.....	36
Tablo-13. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR değerlerinin etyoloji ile karşılaştırılması.....	37

ÖZET

Giriş ve amaç: Karaciğer (KC) sirozu, ülkemizde ve bölgemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. KC sirozunda glukoz metabolizmasının bozulduğu ve insülin direncinin varlığı birçok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte, insülin direncinin oluş mekanizması tam olarak açık değildir. Sunulan çalışmanın amacı KC sirozlu hastalar ve kontrol grubu vakalarının insülin direnci, sitokinler ve CRP düzeylerini değerlendirmektir. Ayrıca KC sirozunda gelişen insülin direncinin yaş, cinsiyet, etyoloji, Child-Pugh sınıflaması, dalak boyutu, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, Hs-CRP parametreleriyle olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya değişik etyolojiye bağlı sirozu olan 79 hasta (49 erkek, 30 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak 50 (23 erkek, 27 kadın) kişi alındı. KC sirozlu ve kontrol grubu arasında glukoz, insülin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, Hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı. Çalışmamızın ikinci kısmında KC sirozlu grupta HOMA-IR değeri >2.7 olan hastalar insülin direnci pozitif, ≤ 2.7 olan hastalar insülin direnci negatif olarak iki gruba ayrıldı. HOMA-IR pozitif ve negatif grupların yaş, etyoloji, cinsiyet, Child-Pugh sınıflaması, dalak boyutu, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, Hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: KC sirozlu grupta glukoz, insülin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-2RES, IL-6, CRP ve Hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. KC sirozlu hastalarda, HOMA-IR pozitif hastalar ile HOMA-IR negatif hastalar karşılaştırıldığında; Yaş, etyoloji, cinsiyet, Child-Pugh sınıflaması, dalak boyutu, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10, CRP, Hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. IL-8 düzeyi ise HOMA-IR pozitif hastalar grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç: KC sirozlu hastalarda glukoz, insülin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-2RES, IL-6, CRP ve Hs-CRP düzeyleri normal popülasyona göre yükselmektedir. KC sirozunda HOMA-IR'nin yüksek tespit edilmesi, KC sirozunda insülin direnci geliştiğini, benzer çalışmalarda olduğu gibi desteklemektedir. KC sirozlu hastalarda insülin direncinin gelişim mekanizmasının yaş, etyoloji, cinsiyet, Child-Pugh sınıflaması, dalak boyutu, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10, CRP, Hs-CRP düzeylerinden bağımsız olarak geliştiği saptandı. HOMA-IR pozitif hastalarda IL-8 düzeyinin istatistiksel olarak HOMA-IR negatif hastalara göre düşük tespit edilmesi, yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermemektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, insülin direnci, sitokinler.

SUMMARY

Background and aim: Liver cirrhosis is one of the leading causes of mortality in our country as well as in our region. Even though deterioration of glucose metabolism and existence of insulin resistance in liver cirrhosis has been well documented in many studies, it is still unclear how insulin resistance mechanism develops. The aim of the present study is to assess insulin resistance, cytokines and CRP levels in patients with liver cirrhosis and control subjects. In addition, we aimed to investigate the relation of insulin resistance in liver cirrhosis with such parameters as age, sex, etiology, Child-Pugh classification, spleen size, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP and Hs-CRP.

Material and method: A total of 79 patients with cirrhosis of different etiology (49 male, 30 female) were included into the study. As controls, 50 (23 male and 27 female) subjects were taken. The two groups were compared with each other in terms of glucose, insulin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP and Hs-CRP levels. In the second part of our study, the liver cirrhosis group was divided into two subgroups: Patients with HOMA-IR value >2.7 as insulin resistance positive, and those with HOMA-IR value ≤ 2.7 as insulin resistance negative. These two groups, i.e. , HOMA-IR positive and HOMA-IR negative, were compared in terms of age, sex, etiology, Child-Pugh classification, spleen size, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP and Hs-CRP levels.

Results: In liver cirrhosis group, glucose, insulin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-2RES, IL-6, CRP and Hs-CRP levels were determined to be significantly higher than controls. Between patients with HOMA-IR positive and negative, however, statistically no significant difference was found in terms of age, sex, etiology, Child-Pugh classification, spleen size, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10, CRP and Hs-CRP levels, but IL-8 level was seen to be significantly low in patient HOMA-IR positive.

Conclusion: In patients with liver cirrhosis, the levels of glucose, insulin, C-peptid, HOMA-IR, TNF- α , IL-2RES, IL-6, CRP and Hs-CRP increase with respect to normal population. Determination of increased HOMA-IR level in liver cirrhosis supports the view that insulin resistance develops in liver cirrhosis as reported in related studies. In the study, it was also determined that the mechanism of insulin resistance development occurs independent of age, sex, etiology, Child-Pugh classification, spleen size, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10, CRP and Hs-CRP levels. The determination of statistically lower level of IL-8 in patients with HOMA-IR positive with respect to those with HOMA-IR negative does not indicate similarity with the studies carried out earlier.

Key Words: Liver Cirrhosis, insulin resistance, cytokines.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC) sirozu, dünyanın pek çok ülkesinde ve bölgemizde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (1). Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (2). 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. Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur (3).

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (4). İnsülin ile uyarılan glukozun karaciğer, kas ve yağ hücrelerine girişindeki direnç (insülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (5).

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Bu moleküller, yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar.

Pek çok çalışmada KC sirozlu hastalarda insülin direncinin varlığı gösterilmiş olup, ancak insülin direncinin gelişim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Sirotik hastalarda; TNF- α 'nın dolaşımdaki seviyesi ve solubl reseptör düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve bunun genellikle KC hasarının şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (6,7,8). Ayrıca bir başka proenflamatuvar sitokin olan IL-6'nın da son çalışmalarda insülin direnciyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (9,10). 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 (11,12,13,14).

Çalışmamızdaki amaç, ülkemiz ve bölgemizde sık görülen KC sirozunda insülin direnci varlığının gösterilmesi ve KC sirozunda oluşan insülin direncinin sitokin düzeyleri, yaş, cinsiyet, CRP, Hs-CRP, Child-Pugh evrelemesi ve siroz etyolojisiyle ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (1).

2.1.1 TANIM

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz ve ilerleyici bir karaciğer iltihabıdır. Sirozun temel unsurları, fibröz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Sadece bağ dokusu artışı veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması tanımlama için yeterli değildir. Klinik olarak hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden ölümcül bir hastalıktır (15,16).

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), hemokromatoza 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. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (17).

2.1.3 ETYOLOJİ

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1).

A-NEDENİ KANITLANMIŞ OLANLAR	B- KANITLANMAMIŞ NEDENLER
1-Kronik hepatitler a. Viral hepatitler (B,C,D) b. Otoimmün hepatitler 2-Alkol 3-Biliyer hastalıklar a. Primer bilier siroz b. Primer sklerozan kolanjit c. Sekonder bilier siroz 4-Kalıtsal metabolik hastalıklar a. Hemokromatozis b. Wilson hastalığı c. Alfa-1 antitripsin eksikliği d. Kistik fibrozis e. Glikojen depo hastalıkları f. Galaktozemi g. Herediter tirozinemi h. Herediter fruktoz intoleransı i. Herediter hemorajik telenjektazi j. Abetalipoproteinemi k. Porfiriya l. Byler's hastalığı 5-İlaç ve toksinler 6-Venöz çıkış obstrüksiyonu a. Budd-Chiari sendromu b. Venooklüzif hastalık 7-Kalp yetmezliği a. Kronik sağ kalp yetmezliği b. Triküspit yetmezliği 8-İntestinal by-pass cerrahisi a. Jejunoileal by-pass b. Gastroplasti 9-Diğer sebepler a. Sifiliz b. Sarkoidoz	1-Viral hepatit G 2-Şistozomiasis 3-Mikotoksinler 4-Malnutrisyon 5-Obezite 6-Diabetes Mellitus C- NEDENİ BİLİNMEYENLER 1-Kriptojenik (idyopatik) 2-İndian çocukluk sirozu

Tablo-1. Siroz etyolojisi

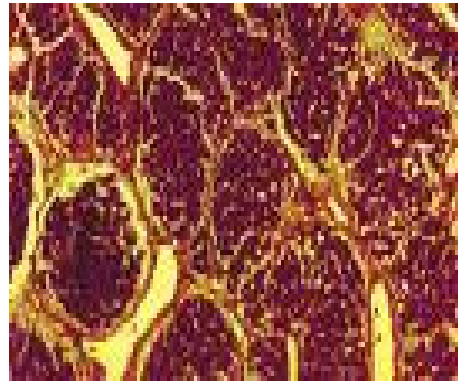
2.1.4 SINIFLAMA

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

2.1.4.1 MORFOLOJİK SINIFLAMA

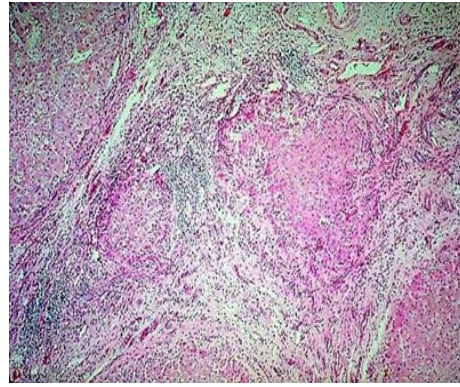
Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; mikronodüler, makronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır (18). Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

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



Şekil-1. Mikronodüler siroz makroskopik görünüm ve fotomikrografik kesit.

2-Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Kronik viral hepatitlere bağlı postnekrotik siroz bu gruba girer.



Şekil-2. Makronodüler siroz makroskopik görünüm ve histolojik kesit.

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

2.1.4.2 FONKSİYONEL SINIFLAMA

1-Aktif

2-İnaktif

2.1.4.3 KLİNİK SINIFLAMA

1-Kompanse

2-Dekompanse

2.1.4.4 ETYOLOJİK SINIFLAMA

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde, 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde, viral hepatitlerin % 60, alkolün % 11, alkol + viral hepatitin % 4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit (OİH), biliyer sirozlar, konjestiyon, metabolik nedenler v.b.) % 9 oranında rol oynadığı tespit edilmiştir. Yaklaşık vakaların % 16'sında ise bir neden bulunamadı (kriptojenik siroz). Viral hepatitlerden, HBV'nin katkısı % 42.6, HCV'nin katkısı % 34.5 ve HDV'nin katkısı ise % 15.7 bulunmuştur. Karaciğer sirozunun etiyolojisinde rol oynayan nedenler tablo-1'de gösterilmiştir.

2.1.5 PATOGENEZ

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran 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. Fibroz septalar hasarlı doku artıkları, arterio-venöz shuntlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri ihtiva eder. Fibroz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasına sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmalarıyla meydana gelir (2).

Fibrozis gelişmesi devam eden kronik hasarlarda aylar yıllar alır. Ancak adultlarda bunun iki istisnası mevcut olup bunlar veno-occlusive hastalık ve mekanik biliyer obstrüksiyondur ve her iki durumda da fibrozis çok hızlı gelişir (19).

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 (19).

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

Normal karaciğerde, fibril teşkil eden kollajenler olarak da bilinen kollajen tip I, III, V ve XI prensip olarak kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda bulunurlar. Buna karşılık tip I ve tip III kollajenleri ihtiva eden fibriller subendotelyal alanda saçılmış şekilde bulunurlar. Kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri küçük miktarlarda bulunabilir. Ayrıca glikoproteinler, fibronectin, laminin, tenascin ve Von Willebrand faktör subendotelyal depolanmaları içeren matrisellüler proteinler mevcuttur. Proteoglikanlar küçük miktarlarda decorin, biglikan, fibromodulin, aggrecan, glipican, syndecan ve lumican yanı sıra perlecan gibi başlıca heparan sülfat proteoglikanlardan ibarettir.

Karaciğerde fibrozis başladığı zaman ECM'de hem kalitatif hem de kantitatif önemli değişiklikler meydana gelir. Total kollajen muhtevasi 3-10 katı artar. Yara iyileşmesinde tipik olarak görülen şekilde ECM'de içerikte belirgin artış olur. Fibril teşkil eden kollajenlerde (Tip I, III, IV) bazı fibril teşkil etmeyen kollajenlerde (tip IV, tip VI), bir kısım glikoproteinlerde (hücrel fibronectin, laminin, osteonectin, tenascin ve Von-Willebrand faktör), proteoglikanlarda ve glikozaminoglikanlarda (perlecan, decorin, aggrecan, lumican, fibromodulin) artış meydana gelir. Bu süreç, subendotelial alanda ECM'nin tipinde normal düşük dansiteli bazal membran benzeri matrixten interstisyel tipe bir değişiklik olduğunu gösterir (19).

Düşük dansiteli matrixin interstisyel tip ile değişmesi, hepatosit fonksiyonlarında, hepatik stellat hücrelerde ve endotel hücrelerinde, ileri fibrozisli hastalarda gözlenen sentetik ve metabolik disfonksiyonu kısmen izah eden değişikliklere yol açar. Yüksek dansiteli matriks teşekkülü, hepatosit mikrovilluslarının kaybı ve endotelial gözeneklerin kaybolmasına ve sonuç olarak sinüzoidlerden solut maddelerin taşınmasının bozulmasına katkıda bulunarak hepatik stellat hücreleri aktive eder (19).

Stellat hücreleri, sitokinler, proteinazlar ve proteinaz inhibitörleri fibrojenizde önemli rol oynarlar. Hepatik stellat hücreler (ito hücresi veya perisit) fibrojenizdeki ana hücrelerdir ve Disse aralığına yerleşirler. Bu hücreler hepatosit, endotel hücreleri ve sinir lifleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Komşu hücrelerde hasar olunca ortama salınan sitokinler stellat hücreleri aktive eder. Endotel hücreleri, Kupffer hücreleri ve yine plateletlerden Transforming growth factor beta1 (TGF- β 1), hepatositlerden lipid peroksitler ve plateletlerden Platelet-derived growth factor (PDGF), Epidermal growth factor (EGF) salınan başlıca medyatörlerdir. Aktivasyon parakrin bir etki iken, aktivasyonun devamı stellat hücrelerden salınan faktörlerle oluşan otokrin bir olaydır. Aktif stellat hücre bir dizi hücre içi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler, ekstrasellüler matriksi yıkan enzimler salgılar. Stellat hücre proliferasyonu için en güçlü uyaran PDGF'dir.

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

Hepatik hasardan sonraki fibroz derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile Kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç, sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozdan şiddetli fibroze ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir. Portal hipertansiyon (PHT) reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (17).

Karaciğer, dominant olarak da Kupffer hücreleri TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. Karaciğer sitokinleri dolaşımdan temizleyerek sistemik etkilerini sınırlar. Barsak kökenli endotoksinlere bağlı monosit ve makrofaj aktivasyonu ile sitokinler üretilir. Sirozda artmış barsak duvarı geçirgenliği ve Kupffer hücre (normalde endotoksinin detoksifikasyon ve atılım amacıyla hepatosit içine alınmasında görev alır) baskılanmasına bağlı endotoksemi vardır. TNF- α , IL-1 ve INF- α yağ asidi üretimini artırarak yağlı karaciğere neden olur (20).

IL-6, IL-1 ve TNF- α hepatik akut faz reaktanları (CRP, amiloid A, haptoglobin, kompleman B ve α 1-antitripsin) oluşumunu uyarır (20).

Hepatosit büyüme faktörü, olgun hepatositlerdeki DNA üretiminin en güçlü uyarandır. Hasardan sonraki rejenerasyonu uyarır. Sadece karaciğer hücrelerinde değil, diğer dokularda ve tümörlerde de üretilabilmektedir (21).

Birçok madde üzerinde çalışılmış olmasına rağmen fibrozu gösteren güvenilir bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu belirteçlerin hiçbirisi fibrozun derecelendirilmesinde biyopsinin yerini dolduramamaktadır (17).

2.1.6 KLİNİK BULGULAR

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır (3).

2.1.7 SEMPTOMLAR

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kılırlarda azalma ve dağılımında bozukluk, jinekomasti, menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya'ya bağlı gelişebilir (3).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar (22).

İştahsızlık: Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir (22).

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkole bağlı siroz olgularında görülür (22).

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahat, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Kas kramplarının asit varlığıyla, düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

Kilo kaybı ve kilo artışı: Protein-kalori malnutrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken dekompanselerde bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktoriyel görünmektedir. Oral alım azlığı ve artmış dinlenme-enerji-harcaması buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilgili görünmektedir. Malnutrisyon ilk varis kanaması riski ve survi ile ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının nedeni olabilir (17,24).

Kaşıntı: Kollestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittant ve hafif, bazen de normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde ciddi olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır (25).

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle spontan bakteriyel peritonit (SBP vs.) söz konusudur (22).

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, porto-pulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (26).

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (3).

2.1.8 FİZİK BULGULAR

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

Spider anjiom: En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler (22).

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle

normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (22).

Beyaz tırnak: Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (22).

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

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

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (22).

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

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

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

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

Glukoz intoleransı: Sirozlu hastaların %80'inde glukoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20'si gerçek diabetir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (27).

Peptik ülser: Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (28).

Glomerülonefrit: Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (29).

2.1.9 TANI

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

Hafif ateş, vasküler spider, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin başlangıçta sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgulardır. 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 AST’de 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 (30). 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 (15).

Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini ya da bir komplikasyon olduğunu gösterir (30). Dekompense siroz hastaları, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10’u dekompanse hale geçer (17).

Ultrasonografi; her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ/sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Ultrasonda portal ven çapı 13 mm’den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm’den az olanların ancak %10’unda varis vardır (15,31,32).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme; USG’de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

Siroz tanısında biyopsi ve BT’nin ultrasona sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur (USG %87, biyopsi %62). Biyopsi öncesi USG yapılmalıdır (17).

Biyopsi yapılamayan durumlarda tanı, fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (33).

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 dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ile %10 civarındadır. Kompanse sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (34). 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 zamanı (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 nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasına rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (35). Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorları kullanılmaktadır (36). MELD skoru; hastanın INR (İnternational normalized), 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 (37).

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer 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 Devletleri'nde 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 (37). MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (38). MELD'in kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (39).

Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyici olarak kullanılmasının yanı sıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD), bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla karaciğer nakli bekleyen siroz hastaları için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalarda mevcuttur (40).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaştırılırken 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 (41).

2.1.11 KOMPLİKASYONLAR

Hastalık sürecinde hastalarda çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmezse ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunlar gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak asit ve spontan asit enfeksiyonları, gastrointestinal kanamalar (özofagus, gastrik varis ve portal gastropatiye bağlı), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma, hepatorenal sendrom, hepatoselüler yetmezlik, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), enfeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon), endokrin bozukluklar (diabet, hipoglisemi, hipogonadizm) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (Tablo-3) (3).

1. Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
2. Asit ve spontan asit enfeksiyonları
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, hipogonadizm)
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

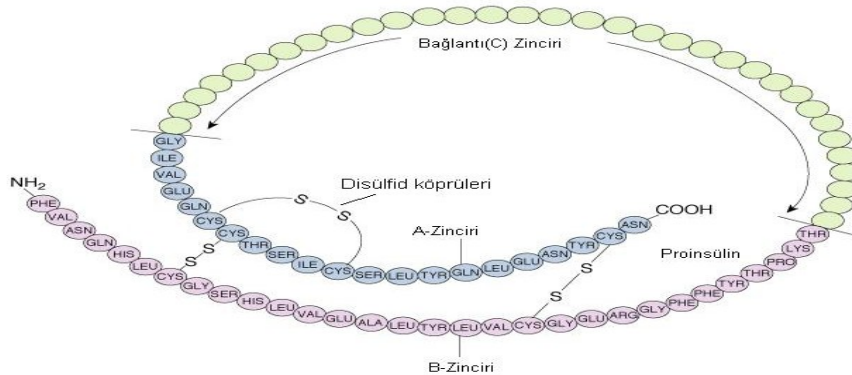
Tablo-3. Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar.

2.2 İNSÜLİN

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 İNSÜLİN MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

İnsan insülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. İnsan insülini 5808 kD molekül ağırlıklı ve 51 aminoasitten oluşan heterodimerik yapıda bir hormondur. İnsülin molekülü yapısında, üç disülfid bağı ile birbirine bağlanmış olan A ve B zincirleri bulunmakta, A zinciri 21 ve B zinciri ise 30 aminoasit içermektedir.



Proinsülinin yapısı:İnsüline dönüştürülürken -C- zinciri yapıdan çıkartılır

Şekil-3. Proinsülinin yapısı

İnsülinin öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Proinsülinin yapısında B zincirinin karboksil ucu, A zincirinin amino ucu ile bir ara protein olan C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır (Şekil-3). Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır. 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, β -hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (42). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, glukoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (43).

2.2.2 İNSÜLİN SEKRESYONU VE ELİMİNASYONU

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar. 24 saatte salgılanan insülinin % 50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir. Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/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 (42).

Bazal insülin salgısı, dışarıdan bir uyarı 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 β -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), β -hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (43).

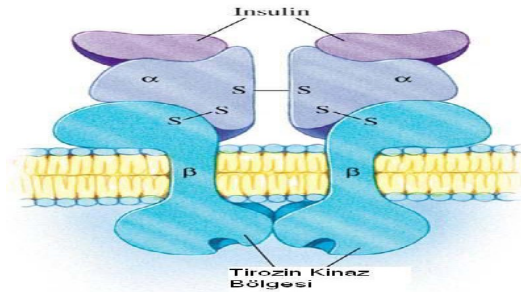
İnsülin salınımının direk uyarıcıları, glukoz, c-AMP, lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, β -adrenerjik stimülasyon, arjinin ve yağ asitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında, α -adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksit, fenitoin, vinblastin, kolşisin bulduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır (42,43).

Endojen insülin plazmada serbest monomer şeklinde bulunur. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere hedef dokularda yıkılır. Bu olayda, hedef membranı 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 kapiler 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 (44).

2.2.3 İNSÜLİN RESEPTÖRÜ VE SİNYAL MEKANİZMASI

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtı başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (42). İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 α ve 2 β alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir. α ünitesi tamamen ekstraselüler olup, insülinin bağlanma yerini içerir. β ünitesi, ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur (Şekil-4). İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin α ünitesine bağlanmasıyla, β ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin residülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan β ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen (Shc) protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3 kinaz, 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 (45).



Şekil-4. İnsülin reseptörü

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 yoldur. Metabolik sinyal yolağında, PI3 kinaz, iskelet kası 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 (42,46). PI3 kinaz, 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 (46). PI3 kinaz ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (47).

İnsülin reseptörlerinin sayısı 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 kullanımıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (42).

2.2.4 İNSÜLİNİN METABOLİK ETKİLERİ

Glukoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya ATP sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glukoz, karaciğer ve adipoz dokuda, yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (48).

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırır, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (42).

İnsülin, kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (42).

İnsülin, yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (49). Glukozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan α -gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur.

Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenmiş olur (42) (Tablo-4).

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

Tablo-4. İnsülinin metabolik etkileri. ↑ artırır, ↓ azaltır. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (2005)’den alınmıştır.

2.3 İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir (4). 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 (İnsülin direnci) insanlarda birçok önemli hastalıkta çekirdek rol oynamaktadır (5).

2.3.1 İNSÜLİN DİRENCİ MEKANİZMALARI

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 (50). 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 anormaliye 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 antikorları ve insülin reseptör antikorları 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 söz konusudur.

2. Reseptör mutasyonları

C. Postreseptör düzeyinde insülin direnci:

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı postreseptör düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir (51). Bunlar;

1. İnsülin reseptör trozin 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 (52).

2.3.2 İSKELET KASINDA İNSÜLİN DİRENCİ

Konuyla ilgili pek çok çalışmada tip 2 Diabetes mellitusta (DM) 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. İskelet kasındaki insülin direnci non-diyabetiklerde de görülmektedir (53,54).

2.3.3 YAĞ DOKUSUNDA İNSÜLİN DİRENCİ

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak görev yapmaktadır. Yağ hücresinin; leptin, adiponektin, tümör nekrotizan faktör (TNF)- α , adipsin, interlökin (IL)-6, PAI-1, transforming büyüme faktörü, anjiotensinojen, melatonin, rezistin gibi birçok proteinleri salgıladığı saptanmıştır (55). Salgılanan bu hormonların çoğu kan glukoz hemostazında görev alır. Obezlerde leptin, rezistin, TNF- α 'nın plazma düzeyi artarken adiponektin azalmaktadır.

Rezistin ve TNF- α glukozu karşı toleransı bozarken, leptin ve adiponektin hipoglisemi oluşturmaktadır (55). Diabetes mellitus (DM) ve obezitede insülinin antilipolitik etkisine direnç gelişir (51). İnsülin direnci olan kişilerde hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı sonucu kanda esterleşmemiş yağ asidi düzeyi artar (56). Artan esterleşmemiş yağ asidi düzeyi DM gelişimi için risk faktörüdür. Yağ dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyindedir (57).

2.3.4 KARACİĞERDE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (58). Karaciğerde, insülin direncinde artmış glikoneojenez ve/veya baskılanmış glikojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur (49).

İnsülinin, glikoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelişecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glikoneojenez ve trigliserid üretimine neden olur (59).

2.3.5 İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insulin duyarlılığını in-vivo olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas C-peptid ve insulin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini olanak sağlamıştır.

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin - glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)
4. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

2.3.5.1 HOMEOSTASİS MODEL ASSESMENT (HOMA)

β -hücre fonksiyonu ve insülin resistansı (IR)'nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (60). Glukoz ve insülin (veya C-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. Bu modelde normal β -hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1 olarak düzenlenmiştir (61).

2.3.5.2 HOMA MODELİNİN FİZYOLOJİK TEMELLERİ

Glukoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve β -hücreleri arasında feedback mekanizmalarla sağlanan hepatik glukoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. β -hücre yanıt eğrisi (Şekil-5A) 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 örneklenmiştir (Şekil-5B). İnsülin konsantrasyonu yağ ve kaslarda glukoz alınımı kontrol eder (Şekil-5C ve 5D). Normal insanlarda bazal glukoz turnoverının %50'si sinir sistemindedir ve bu glukozu bağımlı bir işlemdir (Şekil-5E). Geri kalan glukoz alınımı glukoz ve insülinin ikisinin de bağımlı olarak kas ve yağ tarafından yapılır (Şekil-5C ve 5D).

β -hücre fonksiyonunda azalma plazma glukoz konsantrasyonuna karşı β -hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellendirilmiştir. İnsülin sensitivitesi, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonunun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin sensitivitesi ile periferik insülin sensitivitesi arasında ayırım yapılmamıştır.

HOMA1: orijinal HOMA modeli

HOMA1: Mathews ve arkadaşlarının orijinal modelidir (Şekil-6A) (60).

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

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

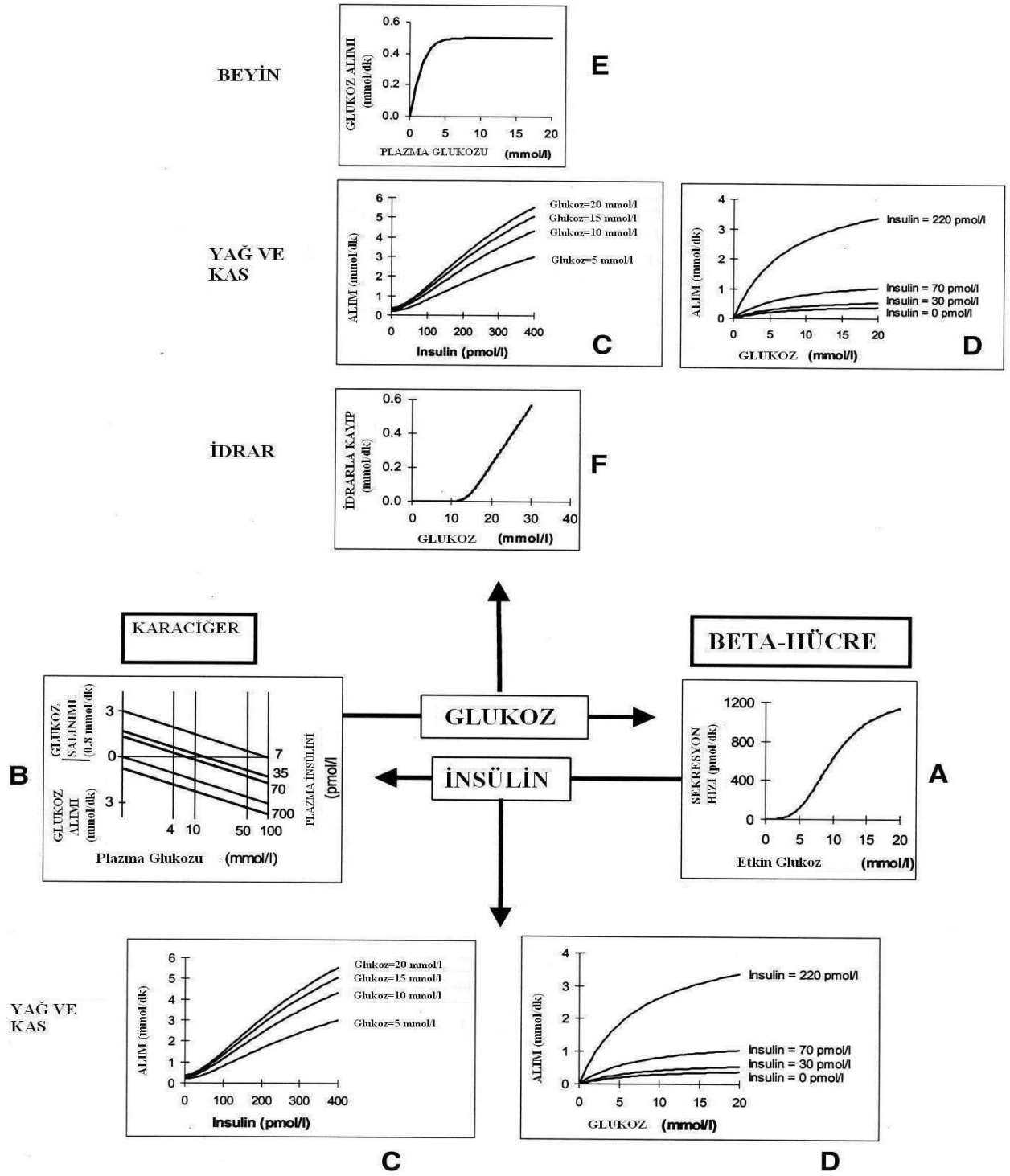
denklemleri IR ve β hücre fonksiyonunu gösterir. FPI (Fasting plasma insulin, mU/l) açlık plazma insülin konsantrasyonunu ve FPG (Fasting plasma glukoz, mmol/l) açlık plazma glukoz konsantrasyonunu gösterir.

HOMA2: yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

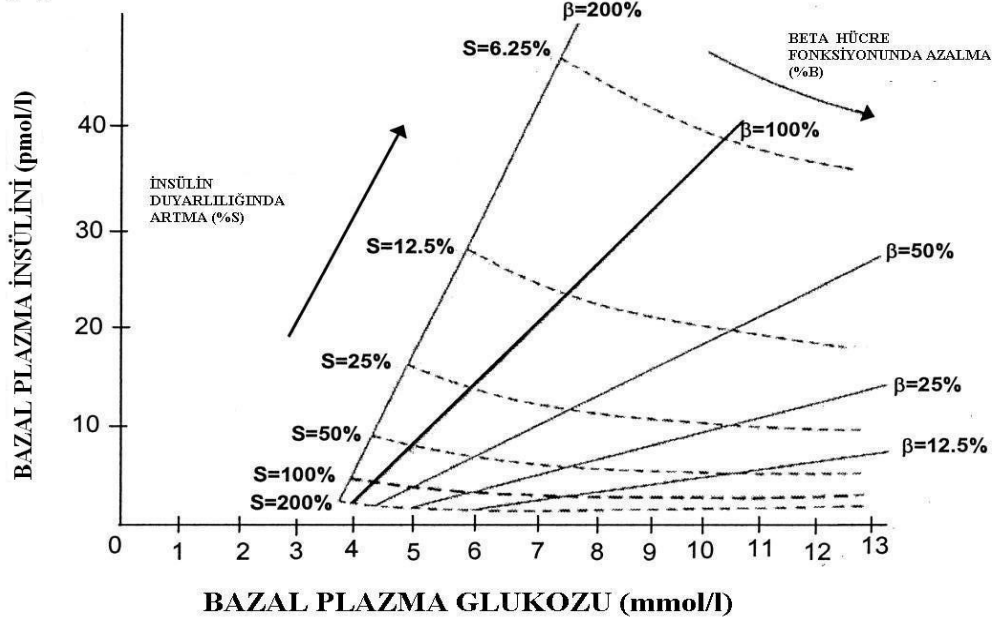
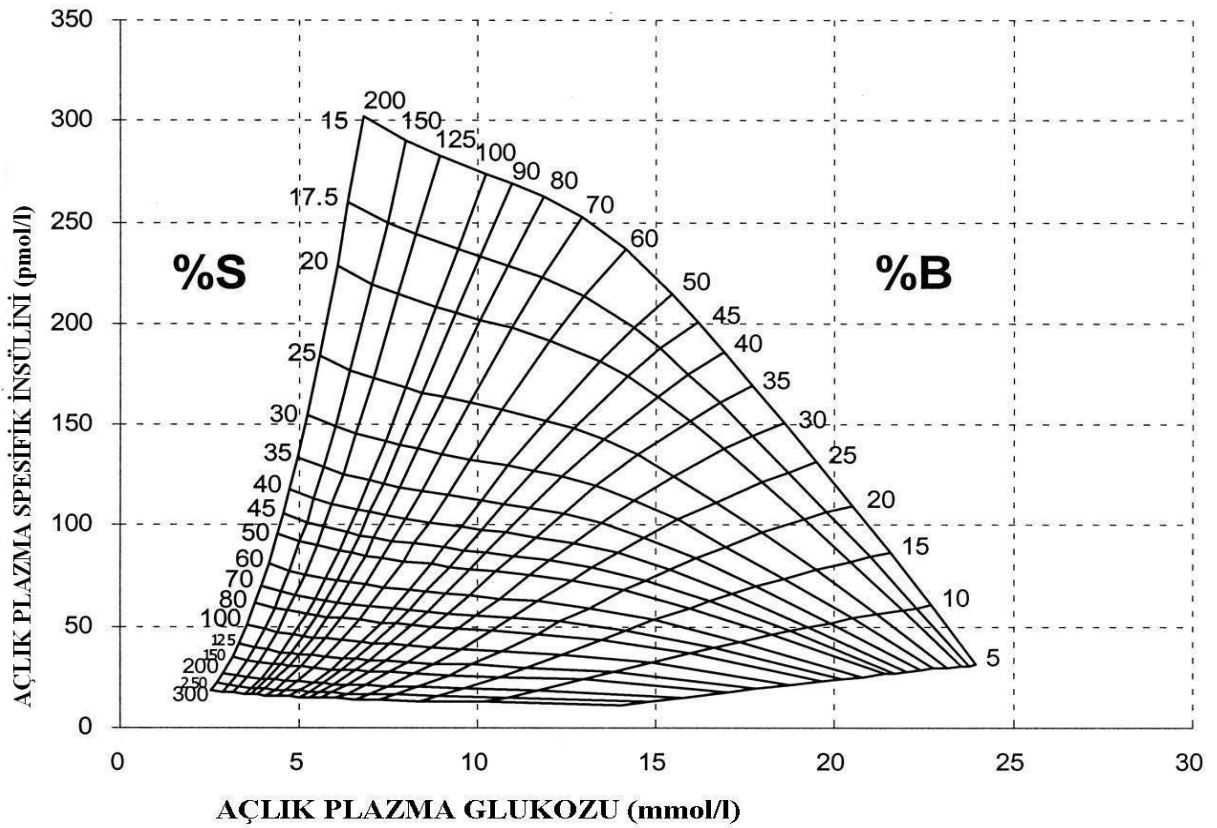
Yenilenmiş HOMA modeli 1996 yılında tanımlanmıştır (Şekil-6B). Yeni model hepatik ve periferik glukoz rezistansındaki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glukoz konsantrasyonu > 10 mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonundaki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiştir. Renal glukoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilmesi sağlanmıştır (Şekil-5F).

HOMA2’de insülin sensitivitesi (%S) ve β -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 β -hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha mantıklıdır. İnsülin sensitivitesi (%S), insülin konsantrasyonun fonksiyonu olarak glukoz kullanımından elde edildiği için %S hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glukoz kullanılmaktadır (61).

Test, 10 saat açlık sonrası sabah glukoz, insulin veya C-peptid için 3’er 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 (61,62).



ŞEKİL-5. HOMA modelinin fizyolojik temeli. Karaciğer ve β hücresi arasındaki feedback modelin merkezidir. Plazma glukoz konsantrasyonu bazal durumda insüline bağımlı hepatik glukoz salınımı ile düzenlenir (B). İnsülin konsantrasyonu β hücresinin glukozaya yanıtına bağlıdır (A). İnsülin yağ ve kasta glukoz alınımlarını sağlar (C ve D). Glukoz kullanımı beyin (E) ve böbrekte (F) sadece glukozaya bağlıdır. Buna karşın yağ ve kasta glukoz ve insülin konsantrasyonuna bağlıdır (C ve D) (Matthews ve ark.: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495, 2004'den alınmıştır) (61).

A**B**

ŞEKİL-6. 1985 HOMA modeli (A) ve 1996 HOMA modeli (B). (Matthews ve ark.: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495, 2004'den alınmıştır) (61).

2.4 C-PEPTİD

Proinsülinin, insüline dönüşümü sırasında açığa çıkar. Biyolojik olarak aktif değildir. Endojen insülin düzeylerini yansıtır. Düşük C-peptid düzeyi Tip 1 DM için karakteristiktir. Tip 2 DM’de C-peptid düzeyleri yüksektir. İnsülin tedavisi gören diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun göstergesidir. Dolaşımda bulunan insülin antikorlarının varlığı nedeniyle insülinin ölçülemediği durumlarda ya da insülin tedavisi gören hastalarda C-peptid düzeylerine bakılabilir (63).

2.5 HEMOGLOBİN A1C

Hemoglobinler (Hb) "globin" adı verilen bir protein ile dört adet "hem" grubundan oluşurlar. Globin kısmında iki alfa ve iki non-alfa olmak üzere dört adet polipeptid zinciri bulunur. Herbir polipeptid zincirine bir hem grubu tutunmuştur ve hem grupları "protoporfirin-9" halkasına bağlanmış bir demir atomu (Fe +2) içerir.

Sağlıklı yetişkin bir insanda bulunan hemoglobinlerin %96’sı HbA (2 alfa-2 beta), %3’ü HbA2 (2 alfa-2 delta) ve %1 kadarı HbF (Fetal Hb, 2 alfa-2 gamma) şeklindedir (64).

Hemoglobinler, kan glukoz düzeyi ile doğru orantılı bir şekilde yavaş, non enzimatik ve geri dönüşümsüz bir reaksiyonla glikozilasyona uğrarlar. Hb A molekülünde bu reaksiyon, beta zincirinde bulunan terminal valin aminoasidi üzerinden gerçekleşir ve nişasta blok elektroforezi incelemesinde ortaya HbA1c şeklinde çıkar. Glikozile Hb oranı, hiperglisemi ile doğru orantılı olduğu için diyabetik hastaların takibinde önemli bir parametredir.

HbA1c oranı, son 6–8 haftalık glisemi durumu hakkında bilgi verir ve tedavinin daha iyi yönlendirilmesini sağlar. Açlık ve tokluk durumundan etkilenmediği için, günün herhangi bir saatinde bakılabilir.

Glikozile hemoglobinlerin oluşumu, eritrositlerin yaşam süresi ile de ilişkilidir. Daha yaşlı olan eritrositlerde, genç hücrelere göre daha yüksek oranda glikozillenmiş Hb bulunur. Hemolitik anemilerde eritrositlerin yaşam süresi kısaldığı için, glikozile Hb oranları daha düşük saptanır. Buna karşılık gebelikte artar. Anormal hemoglobinlerin varlığında (hemoglobinopatiler), akut-kronik kan kayıplarında ölçümler yanlış çıkabilir. Sonuçlar değerlendirilirken bu noktalara dikkat etmek gerekir (65).

Hemoglobin A1c’deki % 1’lik değişim yaklaşık 35 mg/dl kan glukoz değişikliğini yansıtır. Glikozillenmiş hemoglobin % 7’nin altında olmalıdır.

2.6 SİTOKİNLER

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere

ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir (66). Sitokinler şöyle sınıflandırılabilir:

- A. Nonspesifik immüneyi ve enflamasyonu artıranlar (proenflamatuvar sitokinler);
IL-1, IL-6, IL-8, interferon (IFN)- α , IL-5, tümör nekrotizan faktör, IFN- γ
- B. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda görev alanlar (spesifik immüneye): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.
- C. Kemik iliği prokürsörlerinin koloni stimölasyonu yapanlar: Granölisit koloni stimölant faktör (G-CSF), granölisit-makrofaj koloni stimölant faktör (GM-CSF).
- D. Regölator sitokinler: IL-10, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β .
- E. Kemokinler: IL-8, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1,2,3, eozinofil kemotaksisi (eotaksin), makrofaj enflamatuvar protein (MIP)-1 α , MIP-1 β .

2.6.1 TNF- α

TNF, sitokin ailesinin bir üyesidir. İki ayrı formu bulunmaktadır: TNF- α ve TNF- β . Aralarında yaklaşık %35 oranında benzerlik vardır ve aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışırılar. 6. kromozom üzerinde yer alan iki ayrı gen tarafından yapılırlar ve bütün hücrelerde olduğu düşünölen iki ayrı reseptöre bağlanırlar (67). TNF, immüneye ve enflamatuvar olaylarda rol alan bir mediatördür. Geniş etki alanları vardır; diğer sitokinleri uyarırlar, antiviral etkinlikleri vardır, kemik rezorpsiyonu yaparlar, anjiyogenezisi ve fibroblast büyümesini uyarırlar (68).

TNF'nin ilk saptanan etkisi antitümöral etkisidir. Tümörlü hastaların streptokok enfeksiyonları sırasında klinik durumlarının düzeldiğini gören Coley, bu enfeksiyonlara ait lezyonlardan süpernatant elde etmiştir. Daha sonra tümörlü hayvanlara enjekte ederek sonucunu beklemiş. Bu faktörün, tümörlü dokularda hemorajik nekroza yol açtığını izlemiş ve bu ismi vermiştir(69,70).

TNF- α , başlıca aktif makrofajlar olmak üzere T lenfositler, nötrofiller, mast hücreleri ve epitel hücreleri tarafından salınır. Kaşektin olarakta bilinir ve molekül ağırlığı 17 kDa'dur.

Organizmanın gram negatif bakterilere karşı verdiği cevabın en önemli mediyatörü TNF- α 'dır (71). Lenfotoksin olarak adlandırılan TNF- β ise başlıca aktif T lenfositler tarafından sentezlenirler.

2.6.2 İNTERLÖKİN 1

IL-1 başlıca makrofaj hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-1 nöroendokrin ve metabolik fonksiyonları etkiler. IL-1'in sistemik etkileri; ateş, nötrofillerin salınımının artışı, hipotansiyon, hepatik akut faz reaktanı olarak insülin miktarında artıştır. İn vitro koşullarda, IL-1; lenfokinlerin (IL-2, IL-3, IL-4 ve IL-6) miktarında artış, vasküler konjesyon ve pıhtı oluşumuna yol açan endotelial faktör olarak etki eder. IL-1 histamin salınımını ve eozonofil, nötrofil ve bazofillerden granül salınımını artırır. IL-1 hücrelerde araşidonik asit metabolitlerinde dramatik bir artış yaparak prostoglandin E2 sentezinde artışa neden olur (72).

IL-1 alfa ve IL-1 β (beta) olmak üzere iki formu vardır. İnsan pankreas adacık hücrelerinin yüksek glukozu uzun süre maruz kalmasının, bu hücrelerden IL-1 β yapımını uyardığı, bununla NF-kB (nuclear factor-kB) aktivasyonu ve Fas sinyalinin up-regülasyonuna yol açtığı ve sonuçta otokrin apoptozu tetiklediği yakın zamanda öne sürülmüştür. IL-1 intraglomerüler mikrosirkülasyon anormalliklerin gelişimi gibi, mezengial matriks ve hücre proliferasyonuna katılmakta ve vasküler permeabiliteyi artırmaktadır (73).

2.6.3 İNTERLÖKİN 2

İnterlökin 2 (IL-2) 14-17 kD'luk glikoprotein yapıda bir sitokin olup, T hücre aktivasyonu ile sentezlenir. T hücrelerinin G1'den S fazına geçişini sağlayan temel sitokindir. CD4+ T hücreleri tarafından salınır, daha az oranda CD8+ T hücreleri tarafından sentezlenir.

T hücreleri için otokrin growth faktör etkisi vardır. Naturel killer (NK) hücre büyüme stimülasyonu ve sitolitik fonksiyonlarının aktivasyonunu sağlar, bu hücrelere lenfokine activated killer (LAK) hücreleri denir. IL-12 ile sinerjistik etki gösterir. B hücreleri üzerinde büyüme faktörü etkisi gösterir ve antikor sentezini stimüle eder. Diğer hücreler üzerine olan etkisi tam olarak açık değildir.

Kronik T hücre stimülasyonu IL-2 reseptörünün dökülmesine neden olur. Akut rejeksiyon gibi durumlarda bir marker olarak kullanılabilir (74).

2.6.4 İNTERLÖKİN 6

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir. IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz

yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (74).

Açlık serum IL-6 konsantrasyonları Bastard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insülin direnci göstergesi olarak ölçülen tüm parametrelerle (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, fasting insülin resistance index) ilişkilidir. IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür (75).

IL-6'nın hücrel düzeyde insülin direnci yaratma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak artmış plazma serbest yağ asidi ve yağ oksidasyonu, yağ dokusu LPL aktivite azalması ile birlikte olan katabolik durumu anımsatan fizyolojik değişikliklerin IL-6 ile ortaya çıkarılabileceği gösterilmiştir (76). Bu etkilerin tümü insülin etkisinin tersi etkilerdir ve böylelikle insülin etkisini bozarlar. Benzer şekilde IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üstündeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir ve IL-6 glisemiye arttırır (76,77).

2.6.5 İNTERLÖKİN 8

IL-8 moleküler ağırlığı 8 kDa olan glikozillenmemiş bir proteindir. En önemli biyolojik etkilerinden biri nötrofiller için kimyasal bir çekici olmasıdır. Bu özellikleri IL-8'in nötrofil aktive edici protein (NAP-1), nötrofil aktive edici faktör (NAF) ve monosit-nötrofil kemotaktik faktör (MDNCF) olarak adlandırılmasına neden olmuştur (78,79). Başlangıçta monositlerden pürifiye edilmiş ve majör kaynağının bu hücre olduğuna inanılmıştır. Ancak daha sonraları endotelial hücreler, epitelial hücrelerde, hepatositlerde ve kondrositlerde IL-8 yapımı olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler lipopolisakkarit, IL-1, TNF, viruslar ve ürat kristallerine yanıt olarak IL-8 yapımı ve salınmasını arttırlar. IL-8 proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. Psöriasis, kistik fibrozis, idiyopatik pulmoner fibrozis, plevra hastalıkları ve romatoid artrit de aralarında bulunduğu birçok hastalıkta serum IL-8 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (80,81).

2.6.6 İNTERLÖKİN 10

IL-10 immün sistemin regülasyonunda kritik bir rol oynayan anti-inflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini güçlü bir şekilde inhibe eder, makrofaj ve lenfositler aracılığı ile oluşan güçlü inflamatuvar yanıtı işlemez duruma getirme özelliğine sahiptir. IL-10 inflamatuvar cevapta ana regülatuar sitokindir. T helper 1 ve T helper 2 hücrelerinin sitokinlere cevabını ve proliferasyonunu inhibe eder (82). Van Exel ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 DM ve metabolik sendrom ile, azalmış IL-10 üretimi arasında ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada serum LDL, trigliserid, total kolesterol, glukoz ve

HbA1c değerlerinde azalmaya karşılık, IL-10 üretiminde artma görülmüştür. IL-10 T-hücreleri, B-hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilir ve genetik kontrol altındadır (83).

IL-10'un biyolojik etkisi oldukça karmaşıktır. IL-10 etkisini antijen spesifik T hücre proliferasyonunu azaltarak gösterir.

INF- γ üretimini engelleyerek ve monositlerin IL-4 ve INF- γ 'ya yanıt olarak MHC sınıf II reseptör sunmasını engelleyerek gösterir. IL-10 humoral immüniteden sorumlu yardımcı T hücreleri TH2 tarafından salındığından ve hücrel immüniteden sorumlu T hücreleri TH1'lerin INF- γ gibi sitokinlerinin üretimini engellediğinden T hücre çapraz düzenleyici faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu kadar immün sistem inhibisyonu etkisine rağmen IL-10 aynı zamanda B lenfositleri üzerinde MHC sınıf II reseptör sunumunu arttırıcı ve T hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlayıcı etkiye sahiptir (84).

2.7 C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonokokların “capsüle” antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. Molekül ağırlığı 120.000 dalton olan homojen bir proteindir. CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok stimulustan sorumlu olan akut faz proteindir. Serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkilidir (85).

Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 ng/dl gibi çok düşük konsantrasyonlardadır (85). İnflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (85,86). CRP yapımı insanda IL-1, IL-6 ve TNF- α dengesi sonucu etkilenir. Son zamanlarda serum konsantrasyonunun yağ dokusu IL-6 salgısı ile düzenlendiği düşünülmektedir (75,87).

CRP doğal immün sistem üzerinde rol sahibidir, komplemanı aktive eder, Fc reseptörlerine bağlanır ve pek çok patojen için opsonin davranışı sergiler. CRP'nin Fc reseptörlerine bağlanması proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (85).

IL-6'nın serum konsantrasyonun yüksek olması CRP seviyesini arttırabilir. Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin artışına paralel olarak artan CRP düzeyinin indirekt olarak IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin serum konsantrasyonlarının artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (88).

Pek çok çalışmanın da gösterdiği gibi CRP; BKİ, insülin, glukoz, glikolize hemoglobin ve diyabet ile pozitif bir ilişki içindedir (88,89,90).

2.7.1 YÜKSEK DUYARLI CRP

Temelkova Kurktschiev ve arkadaşlarının 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada; tip 2 diyabet patogenezinde düşük grade'li kronik inflamasyonun önemli olduğu ve CRP düzeyindeki artışın, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (91).

CRP değerlerini ölçmek için kullanılan geleneksel metodların alt ölçüm sınırı normal popülasyonun 90. persantili olan 3 mg/L düzeyindedir. Bu metodlarla sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri < 3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (Hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir. Hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0,15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2,5'inci persantili civarına karşı gelmektedir (92,93).

CRP artışı; obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik sendrom'un bileşenleri ile ilişkilidir (94,95). Bu ilişkilerin fizyopatolojisi açık değildir; fakat insülin direnci ve diyabetin bir başka inflamatuvar markeri olan PAI-1 ile CRP artışının ilişkili olduğu bildirilmiştir ve metabolik sendrom'un uzun dönemde aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (94). İnsülin karaciğerde Hs-CRP sentezini azaltıcı etkiye sahiptir. İnsülin direncinde bu etkinin ortadan kalktığı düşünülebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogenezinde kronik subklinik inflamasyonun rolü bilinmektedir (96,97).

Gelecekteki riski belirlemek amacı ile ölçülen Hs-CRP değeri, klinik çalışmalar ile tespit edilmiş sınır değer (cut-off) kullanılarak yorumlanabilir. Hs-CRP için sınır değer 2,5 mg/L olarak tespit edilmiştir (98). İnflamasyonun, hipofibrinoliz ve insülin rezistansının biyolojik özelliklerini de yansıtan bazı biyomarkerların tersine, Hs-CRP ölçümü ucuzdur, standardize edilmiştir ve oldukça geniş kullanıma sahiptir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran karaciğer sirozlu hastalar alındı. Hastaların tümü daha önce karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar bulgularıyla karaciğer sirozu tanısı almıştı. Daha önceden diabetes mellitus tanısı alan ve diabet tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma iki grup olarak düzenlendi.

Grup 1: Karaciğer sirozlu hastalar (n=79)

Grup 2: Sağlıklı bireyler (kontrol grubu) (n=50)

Tüm karaciğer sirozlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde 12 saat açlık sonrasında glukoz, insülin, C-peptid, bilirubin, albumin, protrombin zamanı, dalak boyutu, HbA1c, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, Hs-CRP parametreleri çalışıldı. Serum glukoz, albumin, bilirubin değerleri enzimatik yöntemle (Architect C-16000); Serum CRP, Hs-CRP değerleri beckman Coulter Immage Nefelometrede (immunochemistry system) nefelometrik yöntemle; İnsülin, C-peptid elektrokemilüminesans immünolojik yöntemle; Protrombin zamanı ACL-Advance marka cihazda ışınlama metodu ile çalışıldı. Dalak boyutu USG yöntemiyle izlendi. İnterlökinler chemiluminescent (immulite 1000) immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Ölçümler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya AD. laboratuvarının olanakları kullanılarak yapıldı.

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

Açlık insülin (μ U/ml) X Açlık glukozu (mmol/L)

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

HOMA-IR hesaplanarak > 2.7 değerler insülin direncinin varlığı (HOMA-IR +) olarak kabul edildi (100). Açlık glukozu mg/dl'den mmol/l'ye çevrilmek için 0.0555 ile çarpıldı.

İstatiksel değerlendirme 'SPSS 15 for Windows' paket programı ile yapıldı. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun ortalaması ve iki grup arasındaki HOMA-IR pozitifliği oranı student's "t" testiyle, Grup 1 sirozlu hastaların cinsiyet, etyoloji ve Child-Pugh sınıflamasının HOMA-IR pozitifliği ve HOMA-IR değerleriyle karşılaştırılması khi-kare testiyle, Grup 1 sirozlu hastalar grubunda; HOMA-IR pozitif ve negatif olan hastaların ortalamaları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon analizleri kullanıldı, p<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya karaciğer sirozlu 79 (grup 1) hasta alındı, kontrol grubuna 50 (grup 2) kişi alındı. Karaciğer sirozlu hastaların 49'u (%62) erkek, 30'u (%38) kadın, ortalama yaşları 54.71 ± 14.68 idi. Kontrol grubunun 23'ü (%46) erkek, 27'si (%54) kadın, ortalama yaşları 41.9 ± 11.54 idi. Siroz şiddeti Modifiye Child-Turcotte-Pugh skoru ile değerlendirildi. 7 vaka (%8.9) Child-A, 35 vaka (%44.3) Child-B, 37 vaka (%46.8) Child-C evresinde idi.

Karaciğer sirozlu hastalarda (grup 1), siroz etyolojisi; 44 vakada HBV, 13 vakada HCV, 7 vakada HBV + HDV, 2 vakada HBV + HCV, 1 vakada alkol, 12 vakada kriptojenik nedenlere bağlı idi. Grup 1 sirozlu hastalar ve grup 2 kontrol grubunun demografik bilgileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo-5. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun demografik verileri

Parametreler	GRUP 1	GRUP 2
Hasta sayısı	79	50
Erkek	49	23
Kadın	30	27
Yaş	54.71 ± 14.68	41.94 ± 11.54
HOMA-IR	3.85 ± 0.79	1.19 ± 0.58
Siroz etyolojisi		
HBV	44	
HCV	13	
Kriptojenik	12	
HBV+HDV	7	
HBV+HCV	2	
Alkol	1	
Child-Pugh Skoru	A=7; B=35; C=37	

Karaciğer sirozlu hastalar (Grup 1) grubunda glukoz 93.13 ± 24.16 , kontrol grubunda 81.89 ± 12.02 ($p=0.004$); KC sirozlu grupta insülin 15.68 ± 24.66 , kontrol grubunda 5.97 ± 2.64 ($p=0.010$); KC sirozlu grupta C-peptid 5.47 ± 5.46 , kontrol grubunda 2.08 ± 0.71 ($p<0.001$); KC sirozlu grupta HOMA-IR 3.14 ± 3.26 ; kontrol grubunda 1.19 ± 0.58 ($p<0.001$); KC sirozlu grupta HbA1c 4.95 ± 0.99 , kontrol grubunda 5.25 ± 0.32 ($P=0.267$) olarak saptandı. KC sirozlu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; KC sirozlu grupta glukoz, insülin, C-peptid, HOMA-IR anlamlı olarak yüksek bulundu. KC sirozlu ve kontrol grubunun HbA1c değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Karaciğer sirozlu grupta TNF- α 38.99 ± 42.67 , kontrol grubunda 14.09 ± 7.58 ($p<0.001$); KC sirozlu grupta IL-1 β 5.14 ± 0.79 , kontrol grubunda 8.98 ± 25.11 ($p=0.269$);

KC sirozlu grupta IL-2RES 1998.94 ± 1536.94 , kontrol grubunda 629.17 ± 253.84 ($p<0.001$); KC sirozlu grupta IL-6 154.3 ± 314.85 , kontrol grubunda 5.42 ± 8.69 ($p=0.002$); KC sirozlu grupta IL-8 48.96 ± 72.52 , kontrol grubunda 261.40 ± 1158.95 ($p=0.166$); KC sirozlu grupta IL-10 30.21 ± 131.67 , kontrol grubunda 5.73 ± 2.76 ($p=0.221$); KC sirozlu grupta CRP 23.26 ± 29.14 , kontrol grubunda 2.24 ± 2.24 ($p<0.001$); KC sirozlu grupta Hs-CRP 2.25 ± 3.25 , kontrol grubunda 0.25 ± 0.19 ($p=0.006$) olarak saptandı. KC sirozlu grupta (grup 1) TNF- α , IL-2RES, IL-6, CRP ve Hs-CRP kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. KC sirozlu hastalar (grup1) ve kontrol grubu (grup 2) arasında IL-1 β , IL-8, IL-10 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. KC sirozlu ve kontrol grubunda çalışılan parametreler tablo-6'da gösterilmiştir.

	GRUP 1 X $\pm$ SD	GRUP 2 X $\pm$ SD	t	p
Glukoz (mg/dl)	93,13 $\pm$ 24,16	81,89 $\pm$ 12,02	2,973	p=0,004
İnsülin (μU/ml)	15,68 $\pm$ 24,66	5,97 $\pm$ 2,64	2,629	p=0,010
C-peptid (ng/ml)	5,47 $\pm$ 5,46	2,08 $\pm$ 0,71	4,143	p<0,001
HOMA-IR	3,14 $\pm$ 3,26	1,19 $\pm$ 0,58	3,909	p<0,001
HbA1c	4,96 $\pm$ 0,99	5,25 $\pm$ 0,32	-1,117	p=0,267
TNF-α (pg/ml)	38,99 $\pm$ 42,67	14,09 $\pm$ 7,58	3,778	p<0,001
IL-1β (pg/ml)	5,14 $\pm$ 0,79	8,98 $\pm$ 25,11	-1,113	p=0,269
IL-2RES (U/ml)	1998,94 $\pm$ 1536,94	629,17 $\pm$ 253,84	5,970	p<0,001
IL-6 (pg/ml)	154,3 $\pm$ 314,85	5,42 $\pm$ 8,69	3,205	p=0,002
IL-8 (pg/ml)	48,96 $\pm$ 72,52	261,40 $\pm$ 1158,95	-1,394	p=0,166
IL-10 (pg/ml)	30,21 $\pm$ 131,67	5,73 $\pm$ 2,76	1,231	p=0,221
CRP (mg/l)	23,26 $\pm$ 29,14	2,24 $\pm$ 2,24	4,066	p<0,001
Hs-CRP (mg/l)	2,25 $\pm$ 3,25	0,25 $\pm$ 0,19	2,862	p=0,006

Tablo-6. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun ortalamalarının student's "t" testi ile karşılaştırılmış sonuçları.

Karaciğer sirozlu hastalar grubunda (grup 1) ve kontrol grubunda (grup 2) HOMA-IR 2.7'nin üzeri değerler pozitif olarak kabul edilerek , iki grup arasında HOMA-IR pozitifliği karşılaştırılması yapıldı (100). Karaciğer sirozlu hastalar grubunda (grup 1), HOMA-IR pozitif vaka sayısı 32 (%40.5), HOMA-IR negatif vaka sayısı 47 (%59.5) idi. Kontrol grubunda (grup 2) HOMA-IR pozitif vaka sayısı 2 (%4), HOMA-IR negatif vaka sayısı 48 (%96) idi. KC sirozlu hastalar grubunda HOMA-IR pozitifliği, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo-7) ($p<0.001$).

	Birey sayısı (n)	HOMA (+) birey sayısı	HOMA pozitifliği oranı	t	p
GRUP 1	79	32	40,5	4,585	p<0,001
GRUP 2	50	2	4		

Tablo-7. Grup 1 sirozlu hastalar ve Grup 2 kontrol grubunun HOMA-IR pozitifliğinin Student's t testi ile karşılaştırılması.

Karaciğer sirozlu hastalar grubunda; HOMA-IR pozitif ve HOMA-IR negatif hastalar iki ayrı grup olarak alındı, HOMA-IR değeri 2,7 ve üzeri olan hastalar HOMA-IR pozitif olarak kabul edildi. HOMA-IR pozitif grupta vaka sayısı 32, HOMA-IR negatif grupta vaka sayısı 47 olarak tespit edildi. Gruplar değerlendirildiğinde; HOMA-IR pozitif hastaların ortalama yaşı 55.13 ± 15.054 ; HOMA-IR negatif hastaların ortalama yaşı 54.43 ± 14.576 ($p=0,811$); HOMA-IR pozitif grupta CRP 22.92 ± 27.89 , HOMA-IR negatif grupta 23.49 ± 30.27 ($p=0,927$); HOMA-IR pozitif grupta Hs-CRP 1.99 ± 2.27 , HOMA-IR negatif grupta 2.42 ± 3.80 ($p=0,468$); HOMA-IR pozitif grupta TNF- α 42.27 ± 56.70 , HOMA-IR negatif grupta 36.43 ± 28.01 ($p=0,923$); HOMA-IR pozitif grupta IL-1 β 5.09 ± 0.47 , HOMA-IR negatif grupta 5.19 ± 1.00 ($p=0,957$); HOMA-IR pozitif grupta IL-2RES 1998 ± 1438.76 , HOMA-IR negatif grupta 1999.79 ± 1646.02 ($p=0,643$); HOMA-IR pozitif grupta IL-6 110.21 ± 275.50 , HOMA-IR negatif grupta 194.99 ± 347.68 ($p=0,861$); HOMA-IR pozitif grupta IL-8 30.91 ± 56.38 , HOMA-IR negatif grupta 62.63 ± 80.85 ($p=0,026$); HOMA-IR pozitif grupta IL-10 47.25 ± 198.56 , HOMA-IR negatif grupta 17.30 ± 30.20 ($p=0,938$); HOMA-IR pozitif grupta dalak boyutu 149.43 ± 26.35 , HOMA-IR negatif grupta 152.39 ± 30.53 ($p=0,341$) olarak saptandı. HOMA-IR pozitif ve HOMA-IR negatif gruplar karşılaştırıldığında yaş, CRP, Hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10 ve dalak boyutu arasında anlamlı fark bulunamadı. HOMA-IR pozitif grupta IL-8 düzeyi, HOMA-IR negatif gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu (tablo-8).

	HOMA-IR (+) n=32	HOMA-IR (-) n=47	u	p
Yaş	$55,13 \pm 15,054$	$54,43 \pm 14,576$	728	$p=0,811$
CRP (mg/l)	$22,92 \pm 27,89$	$23,49 \pm 30,27$	513	$p=0,927$
Hs-CRP (mg/l)	$1,99 \pm 2,27$	$2,42 \pm 3,80$	370	$p=0,468$
TNF- α (pg/ml)	$42,27 \pm 56,70$	$36,43 \pm 28,01$	394	$p=0,923$
IL-1 β (pg/ml)	$5,09 \pm 0,47$	$5,19 \pm 1,00$	349	$p=0,957$
IL-2RES (U/ml)	$1998 \pm 1438,76$	$1999,79 \pm 1646,02$	324	$p=0,643$
IL-6 (pg/ml)	$110,21 \pm 275,50$	$194,99 \pm 347,68$	303	$p=0,861$
IL-8 (pg/ml)	$30,91 \pm 56,38$	$62,63 \pm 80,85$	272	$p=0,026$
IL-10 (pg/ml)	$47,25 \pm 198,56$	$17,30 \pm 30,20$	408	$p=0,938$
Dalak boyutu (mm)	$149,43 \pm 26,35$	$152,39 \pm 30,53$	366	$p=0,341$

Tablo-8. Grup 1 sirozlu hastalarda HOMA-IR pozitif ve negatif olan hastaların Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırılmış sonuçları.

Karaciğer sirozlu hastalar grubunda HOMA-IR pozitif hastaların 22'si erkek, 10'u kadın; HOMA-IR negatif hastaların 27'si erkek, 20'si kadın olarak saptandı. HOMA-IR pozitifliği dikkate alındığında cinsiyetle bir ilişki bulunamadı (tablo-9) ($p=0.435$).

		HOMA-IR		
		Pozitif	Negatif	Toplam
CİNSİYET	Erkek	22	27	49
	Kadın	10	20	30
Toplam		32	47	79

Tablo-9. Grup 1 sirozlu hastaların cinsiyet ve HOMA-IR pozitifliği dağılımı ($\chi^2=0,609$, $p=0,435$).

Karaciğer sirozlu hastalar grubunda Child-Pugh evresiyle HOMA-IR pozitifliği karşılaştırıldığında; Child A evresindeki 2 vakada HOMA-IR pozitif, 5 vakada negatif; Child B evresindeki 16 vakada HOMA-IR pozitif, 19 vakada negatif, Child C evresindeki 14 vakada HOMA-IR pozitif, 23 vakada negatif olarak saptandı. Khi-kare testiyle yapılan değerlendirmede Child-Pugh sınıflaması ile HOMA-IR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

KC sirozlu vakalarda Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerinin karşılaştırılması değerlendirildiğinde; Child A evresinde HOMA-IR 2.65 ± 1.98 ; Child B evresinde HOMA-IR 4.66 ± 9.88 ; Child C evresinde HOMA-IR 3.31 ± 3.86 olarak tespit edildi. KC sirozlu vakalarda Child-Pugh evresiyle HOMA-IR değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

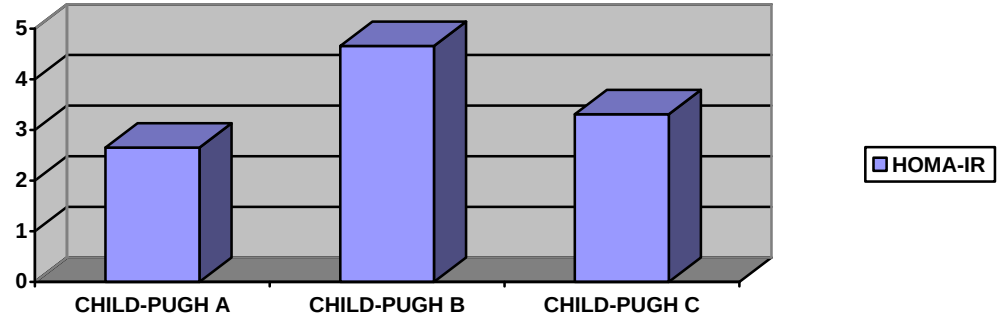
		HOMA-IR		
		Pozitif	Negatif	Toplam
CHILD-PUGH	A	2 (%28.6)	5 (%71.4)	7 (%100)
	B	16 (%45.7)	19 (%54.3)	35 (%100)
	C	14 (%37.8)	23 (%62.29)	37 (%100)
Toplam		32 (%40.5)	47 (%59.5)	79 (%100)

Tablo-10. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR pozitifliğinin Child-Pugh sınıflamasıyla karşılaştırılması.

CHILD-PUGH	VAKA SAYISI	HOMA-IR
A	7	2.65 ± 1.98
B	35	4.66 ± 9.88
C	37	3.31 ± 3.86

Tablo-11. Grup 1 sirozlu hastaların Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 7’de KC sirozlu hastalarda Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması grafik olarak verilmiştir ($p>0.05$).



Şekil-7. Grup 1 sirozlu hastaların Child-Pugh evresi ile HOMA-IR değerlerinin ortalamasının grafik olarak gösterilmesi.

KC sirozlu hastalar grubunda etyoloji ile HOMA-IR pozitifliği karşılaştırıldığında; HBV’li vakaların 21’inde HOMA-IR pozitif, 23’ünde negatif; HCV’li vakaların 4’ünde HOMA-IR pozitif, 9’unda negatif; Kriptojenik vakaların 4’ünde HOMA-IR pozitif, 8’inde negatif; HBV+HDV’li vakaların 1’inde HOMA-IR pozitif, 6’sında negatif olarak saptandı. Khi-kare testiyle yapılan değerlendirmede etyoloji ile HOMA-IR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 12) ($p>0.05$).

KC sirozlu vakalarda etyoloji ile HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında; HBV’de HOMA-IR; 3.70 ± 3.73 , HCV’de HOMA-IR; 2.26 ± 1.34 , Kriptojenik KC sirozunda HOMA-IR; 2.81 ± 3.86 , HBV + HDV’de HOMA-IR; 2.16 ± 1.56 olarak tespit edilmiştir. KC sirozlu vakalarda etyoloji ile HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında, etyoloji ile HOMA-IR değerleri arasında da anlamlı fark bulunamadı (Tablo 13) ($p>0.05$).

HBV + HCV’li 2 vaka ve alkolik KC sirozlu 1 vaka, istatistiksel olarak düşük vaka sayılarına sahip olduğundan dolayı değerlendirilmeye alınmamıştır.

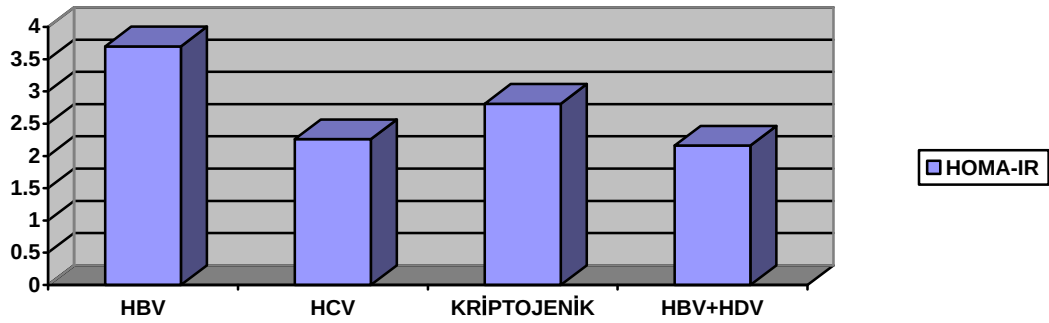
		HOMA-IR		
		Pozitif	Negatif	Toplam
ETYOLOJİ	HBV	21 (%47.7)	23 (%52.3)	44 (%100)
	HCV	4 (%30.8)	9 (%69.2)	13 (%100)
	KRİPTOJENİK	4 (%33.3)	8 (%66.7)	12 (%100)
	HBV + HDV	1 (%14.3)	6 (%85.7)	7 (%100)
	Toplam	30 (%39.5)	46 (%60.5)	76 (%100)

Tablo-12. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR pozitifliğinin etyoloji ile karşılaştırılması.

ETYOLOJİ	VAKA SAYISI (n=76)	HOMA-IR
HBV	44	3.70 ± 3.73
HCV	13	2.26 ± 1.34
KRİPTOJENİK	12	2.81 ± 3.86
HBV + HDV	7	2.16 ± 1.56

Tablo-13. Grup 1 sirozlu hastaların HOMA-IR değerlerinin etyoloji ile karşılaştırılması.

Şekil 8’de KC sirozlu hastalarda etyoloji ile HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması grafik olarak verilmiştir ($p>0.05$).



Şekil-8. Grup 1 sirozlu hastalarda etyoloji ile HOMA-IR değerlerinin ortalamasının grafik olarak gösterilmesi.

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (2). KC sirozlu hastaların çoğunda bozulmuş glukoz toleransı bildirilmektedir (101,102,103). Birkaç çalışmada KC sirozlu hastalarda postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi rapor edilmiştir (104,105). Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalarda, glukoz intoleransının KC sirozlu hastalarda dolaşımda yüksek düzeyde insülin olmasına rağmen, kaslarda insülin aracılı glukoz yararlanımında oluşan hasardan kaynaklandığı bildirilmiştir (106,107,108). 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 (11,12,13,14).

Çalışmamızda insülin direnci ölçüm tekniği olarak HOMA kullanılmıştır. İnsülin direnci ölçümü için altın standart kabul edilen test ise öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Bonora ve arkadaşları 115 kişi üzerinde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve HOMA-IR tekniğiyle bakılan insülin direncini karşılaştırmışlardır. Hastaların 53'ü tip 2 DM'li ve 62'si diabetik değildir. Tip 2 diabetlilerin 22'si sülfonilüre, 21'i sülfonilüre ve metformin, 10'u ise yalnızca diyet tedavisi almaktaymış. İnsülin kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma sonunda iki test arasında güçlü korelasyon saptanmıştır ($p<0.0001$). Alt grup analizlerinde kadın-erkek, yaşlı-genç, obez-nonobez, diabetik-nondiabetik, normotansif-hipertansif gruplar arasında da aynı bulgu saptanmıştır. Sonuç olarak HOMA'nın büyük ölçekli veya epidemiyolojik çalışmalarda güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (109).

Müller M.J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KC sirozlu hastalarda gelişen insülin direncinin mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmada 26 KC sirozlu hasta, kontrol grubunda 10 kişi değerlendirilmiştir. İnsülin direnci ölçümü için hiperinsülinemik öglisemik klemp testi kullanılmıştır. Bu çalışmada elde edilen verilerin ışığında KC sirozlu hastalarda gelişen insülin direncinin mekanizmasının açıklanmasında yeni bulgular öne sürülmüştür. Bu çalışmada KC sirozunun insülin duyarlılığını ve maksimum hücresel glukoz kullanımını bozduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci defektif glukoz depolanması sonucu meydana gelir, bu da iskelet kasındaki glukoz depolanma defekti gibi ekstrahepatik faktörlerle açıklanmaktadır. Sonuç olarak Müller M.J. ve arkadaşları tarafından KC sirozunda meydana gelen insülin direncinin ne siroz etyolojisiyle, ne de hastanın klinik ve beslenme düzeyi ile açıklanamayacağı ortaya atılmıştır (110). Bizim çalışmamızda da insülin direncinin KC sirozunun etyolojisiyle ilişkili olmadığı tespit edildi (HBV'de HOMA-IR; 3.70

± 3.73 , HCV’de HOMA-IR; 2.26 ± 1.34 , Kriptojenik KC sirozunda HOMA-IR; 2.81 ± 3.86 , HBV + HDV’de HOMA-IR; 2.16 ± 1.56 olarak ($p>0.05$)).

S.-Y. Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KC sirozundaki insülin direncinin TNF- α ve TNF reseptör düzeyleri ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 26 nondiyabetik sirotik erkek hasta ve kontrol grubu olarak 25 erkek dahil edilmiştir. KC sirozlu ve kontrol grubunda insülin, glukoz, C-peptid, sitokinler (TNF- α , IL-6) ve çözünebilir serum sitokin reseptör (sTNF-RI, sTNF-RII) düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta insülin direnci tespiti için HOMA yöntemi kullanılmıştır. Sonuç olarak açlık plazma glukoz konsantrasyonu, sitokinlerin (TNF- α , IL-6) ortalama serum konsantrasyonları, çözünebilir sitokin reseptörleri (sTNF-RI, sTNF-RII) ve C-peptid düzeyleri KC sirozlu hastalarda, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara paralel olarak HOMA-IR’de KC sirozlu hastalarda kontrole göre daha yüksek tespit edilmiştir (111). Bizim çalışmamızda da glukoz, insülin, C-peptid, CRP, Hs-CRP, TNF- α , IL-2RES, IL-6 düzeyleri ve HOMA-IR KC sirozlu hastalar grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sunulan çalışma bulguları bizim çalışmamızdaki bulgularla paralellik arz etmektedir. Bu bulgular KC sirozundaki insülin direnci varlığının, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-2RES, IL-6), CRP ve Hs-CRP’nin yüksekliğini ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

S.-Y. Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ayrıca KC sirozlu hastalarda serum sTNF-RI, sTNF-RII ve IL-6 seviyeleri Child-Pugh skorlarıyla anlamlı ölçüde ilişkili tespit edilmiş, ancak serum insülin seviyeleri ve HOMA-IR’nin Child-Pugh skorlarıyla arasında hiçbir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (111). Bizim çalışmamızda da HOMA-IR ile Child-Pugh skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sunulan çalışmayla bizim çalışma bulguları paralellik arz etmektedir. Bu bulgular KC sirozunda meydana gelen insülin direncinin Child-Pugh skorlamasıyla ilişkili olmadığını göstermektedir. Ayrıca sunulan çalışmada bütün popülasyonlarda insülin, C-peptid, HOMA-IR değerlerinin tümü, serum sTNF-RI ve sTNF-RII ile anlamlı bir ilişki sergilemekteydi, ancak serum IL-6, insülin, C-peptid ve HOMA-IR arasında hiçbir ilişki saptanmadı. Sunulan çalışmanın sonunda HOMA-IR’i tahmin edebilmek için bütün popülasyonda multiple bir regresyon analizi kurulmuştur. Bağımlı değişken olarak HOMA-IR ve bağımsız değişken olarakta serum sitokinleri (TNF- α , IL-6) ve sitokin reseptörleri (sTNF-RI, sTNF-RII) alınmıştır. Kategorize gruplar (sirotik hastalar ve kontroller) içeren bu modelde; HOMA-IR’nin TNF- α , IL-6, sTNF-RI ile ilişkili olmadığı, fakat HOMA-IR’nin serum sTNF-RII seviyesiyle arasında anlamlı ölçüde ilişki olduğu ortaya konmuştur ($p<0.05$) (111). Bu bulgular KC sirozunda insülin direncinin patogenezinde TNF- α sistem aktivasyonun rol oynayabileceğini göstermektedir. Bizim

çalışmamızda KC sirozlu hastalar kendi içinde iki grup (HOMA-IR pozitif ve negatif) olarak karşılaştırıldığında; iki grup arasında yaş, CRP, Hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı (HOMA-IR pozitif grupta TNF- α 42.27 ± 56.70 , HOMA-IR negatif grupta 36.43 ± 28.01 ($p=0,923$)). Bütün bu bulgular göz önüne alındığında TNF- α sisteminin insülin direnci gelişimindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri reseptör düzeyinde çalışmalara gereksinim vardır.

Li CP ve arkadaşlarının çalışmasında, KC sirozlu hastalarda önemli ölçüde IL-8 yüksek tespit edilmiştir (112). Bizim çalışmamızda ise KC sirozlu grup ile kontrol grubu arasında IL-8 seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (KC sirozlu grupta IL-8 48.96 ± 72.52 , kontrol grubunda 261.40 ± 1158.95 ($p=0.166$)). Fakat IL-8 seviyesi HOMA-IR pozitif grupta, HOMA-IR negatif gruba göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (HOMA-IR pozitif grupta IL-8 30.91 ± 56.38 , HOMA-IR negatif grupta 62.63 ± 80.85 ($p=0.026$)).

M. Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, insülin direncinin kronik hepatit B enfeksiyonu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 69 HBV hastası dahil edilmiş, insülin direnci HOMA-IR ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hepatit B virüsünün, karaciğer hastalığının şiddetinden bağımsız olarak insülin direncini indükleyebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte insülin hipersekresyonunun, HBV enfeksiyonundaki insülin direncinin nedeni olduğu bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da KC sirozunda, siroz etyolojisinden ve şiddetinden bağımsız olarak insülin direncinin geliştiği tespit edilmiştir (Child A evresinde HOMA-IR 2.65 ± 1.98 ; Child B evresinde HOMA-IR 4.66 ± 9.88 ; Child C evresinde HOMA-IR 3.31 ± 3.86 ($p>0.05$)).

Sonuç olarak; KC sirozlu hastalarda glukoz ($P=0,004$), insülin ($P=0,010$), C-peptid ($P<0,001$), HOMA-IR ($P<0,001$), TNF- α ($P<0,001$), IL-2RES ($P<0,001$), IL-6 ($P=0,002$), CRP ($P<0,001$) ve Hs-CRP ($P=0,006$) düzeyleri normal popülasyona göre yükselmektedir. KC sirozunda HOMA-IR'nin yüksek tespit edilmesi, KC sirozunda insülin direncinin geliştiğini, benzer çalışmalarda olduğu gibi desteklemektedir. KC sirozlu hastalarda HOMA-IR pozitif ve HOMA-IR negatif hastalar karşılaştırıldığında; insülin direncinin yaş, etyoloji, cinsiyet, Child-Pugh sınıflaması, dalak boyutu, TNF- α , IL-1 β , IL-2RES, IL-6, IL-10, CRP, Hs-CRP ($p>0,05$) düzeylerinden bağımsız olarak geliştiği tespit edilmiştir. HOMA-IR pozitif hastalarda IL-8 ($P=0,026$) düzeyinin istatistiksel olarak HOMA-IR negatif hastalara göre düşük tespit edilmesi, yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermemektedir. Bu sonuçlarımızın doğrulanması için daha kapsamlı ve örnek hacmi büyük serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve arkadaşları. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. Tr J Gastroenteroloji 1997; 8 (suppl): 9
2. Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. J Gastroenterology and Hepatology 2004; 19: 369-371.
3. F. Memik, Dolar E. Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitapevi 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-653
4. Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: The clinical spectrum. Advances in Endocrinology and Metabolism. Mosby-Year Book. 1995; 6: 193-232
5. George A. Bray Classification and Evaluation of the Overweight Patient, Handbook of Obesity, Clinical Applications, Third Edition, 2008, sayfa 1-29
6. Marinos G, Naoumov NV, Rossol S, et al: Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1995; 108: 1453-1463
7. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, et al: Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: A correlation with histological fibrosis and activity. J Hepatol 1999; 30: 185-191
8. Lee FY, Lu RH, Tsai YT, et al: Plasma interleukin-6 levels in patients cirrhosis: Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor- α , and hyperdynamic circulation. Scan J Gastroenterol 1996, 31: 500-505
9. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al: Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 1154-1159
10. Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol 2001; 280: E745-E751
11. 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: 460-469
12. Rizza RA, Mandarino LJ, Genest J, et al: Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. Diabetologia 1985; 28: 70-75
13. 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: 1025-1035
14. Marchesini G, Bianchi GP, Zoli M, Chechia GA. Glucose homeostasis in cirrhosis. In: Tygstrup N, Orlandi F, eds. Cirrhosis of the liver: methods and fields of research. Amsterdam: Elsevier, 1987: 165-176

15. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company, 1999: 549–558.
16. Raymond T. Chung, Daniel V. Podolsky. Cirrhosis and its complications. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005; 1858-1859
17. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365–380.
18. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitapevi 2001; 449-50
19. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(16): 6-18
20. Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. J Hepatology 1997; 27(6): 1120–32.
21. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. Lancet 1995; 345(8945): 293–5.
22. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, Klinik Karaciğer hastalıkları 2002; 343-361
23. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. Hepatology 1996; 23(2): 264–73.
24. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2(4): 345–9.
25. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. Friedman Gastroenterology 2 nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639–63
26. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000; 46(1): 1–4.
27. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986, 8(4): 318–31.
28. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. J Hepatology 1995; 22(6): 633–41.
29. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. Semin Nephrol 2000; 20(3): 286–92.
30. Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time dependent variables. Scand J Gastroenteroloji 1986; 21: 163-168

31. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatology* 1997; 27(6): 979–85.
32. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12 (3Pt1): 592–8.
33. Sherlock S, Dooley J. *Chronic Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary System*, 10. Baski, London: The Blackwellscience, 1997: 303-335
34. 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
35. 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. p.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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
42. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, McGraw Hill, 2004: 660-666.
43. 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.

44. Gürlek A., Kayaalp S.O. İnsülin, oral ve diğer antidiabetik ilaçlar ve glukagon. Ed. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı, Hacettepe-Taş. 2005: 2; 1039-1052.
45. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 20: 665-679.
46. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. The New England Journal of Medicine, 1999; 341: 248-257.
47. Bolu E. İnsülin etkisi ve insülin direnci mekanizmaları 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 47-69.
48. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of Insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Diabetes Mellitus. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 145-164.
49. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie, 2006; 54: 375-386.
50. Karşıdağ K, İnsülin Direnç Mekanizmaları. İnsülin Direnci ve Tip 2 Diyabet Haziran 2004, cilt: 1 Sayfa: 15-17.
51. Altıntaş Y; Tip 2 diabetes mellitusun patogenezi. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2001: 839-849.
52. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997; 839-852.
53. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
54. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. Diabetologica 1995; 38. 1378-1388.
55. Stepan CM, Lazer MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance Trends in Endocrinology Metabolism 2002; 13(1) 18-23
56. Howard BW. Lipoprotein metabolism in diabetes. Curr Opin Lipid 1994; 5. 216-20.
57. Swislocki ALM, Chen Y-DI, Golay A. Insulin suppression of plasma FFA concentration in normal individuals and patients with type 2 diabetes Diabetologia 1987, 30 622-26
58. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D. Impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insülin action in muscle and adipose tissue. Nature Genetics, 1998; 20: 294-98.
59. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücresinde İnsülin Direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004: 75-77.

60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419
61. Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495
62. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
63. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: The risks of complications. *Horm Res* 2002; 57: 34-39.
64. Robert K. M., Daryl K. G., Victor W. R., "Harper's Biochemistry", Proteins; Myoglobin and hemoglobin. 1988; 547
65. Schnedl W, Trinker M, Lipp R. HbA1c determination in patients with hemoglobinopathies, *Diabetes Care*, Feb 1999, Vo1: 22, number: 2, S: 368.
66. Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerine etkileri. *Tr J Biology* 1999; 23: 283–292.
67. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax*. 1999; 54: 825-57.
68. Elbim C, Chollet-Martin S, Bailly S, Hakim J, Gougerot-Pocidalo MA. Priming of polymorphonuclear neutrophils by tumor necrosis factor alpha in whole blood: Identification of two polymorphonuclear neutrophil subpopulations in response to formyl-peptides. *Blood*. 1993; 82: 633-40.
69. Liu CJ, Wong YK, Chang KW, Chang HC, Liu HF, Lee YJ. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism is associated with susceptibility to oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2005; 34: 608-12.
70. Semenzato G. Tumour necrosis factor: A cytokine with multiple biological activities. *Br J Cancer*. 1990; 61: 354-61.
71. Khair OA, Davies RJ, Devalia JL. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1913-22.
72. Douglas D. Inflammatory Cytokines Tied to Risk of Type 2. *Diabetes*, 2003; 52: 812-817.
73. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg AA. From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocrine Reviews*, 2004; 25(6): 971–1010.
74. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology* Philadelphia: WB Saunders Company. 1994: 240-261.

75. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-3342.
76. Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. 1995 Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol*. 268: E813-E819.
77. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. 1998 Interleukin-1 beta and interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 27: 1296-1303.
78. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, et al. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989; 243: 1464-6.
79. Schroeder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1989; 142: 244-51.
80. Kunkel SL. Regulation of tumor necrosis factor-alpha and neutrophil activating protein gene expression: Potential role of cytokine directed cell communication during multiple organ injury. In: *Respiratory Distress Syndrome: Molecular to man*, 1989.
81. Peichl P, Ceska M, Effenberg F, et al. Presence of NAP-1/IL-8 in synovial fluids indicates a possible pathogenic role in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunology* 1991; 34: 333-9.
82. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K, Manseau EJ, Brown LF. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 661-666.
83. Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJM et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 2002; 51: 1088.
84. Del Prete G, DeCarli M, Almerigogna F et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunology*, 1993; 150: 353.
85. Gumusdis G, Doganavsargil E. Romatolojik hastalıkların tanısında laboratuvar testleri. 1999: *Klinik Romatoloji*. s:118.
86. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: Relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 149: 139-150.
87. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. 1999 C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 19: 972-978.

88. Das UN, Fanrs MD. Is obesity inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-966.
89. Earl S, Ford MD. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S-Adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-1977.
90. Mendall MA, Patel P, Ballam M, Strachan D, Nortfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-65.
91. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected Type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45(1): 151.
92. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47(3): 418-25.
93. Rifai N. Hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: A new utility for an old protein. *The Fats of Life. AACC LVD Newsletter* 2001; 15: 1.
94. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers Creactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(6): 802-9.
95. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-7.
96. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108(15): 1822-30.
97. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(2): 99-106.
98. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29(8): 439-93.
99. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve olmayan Yaşlı Bireylerde Hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8(2): 57-60.
100. 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

101. Comr HO, Schreiber W, Elkington SC. Cirrhosis and diabetes. *Dig Dis* 1971; 16:227-39.
102. Kingston ME, Ashraf AM, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 688-94.
103. Buzzeli G, Chiarantini E, Crottozzi G. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. *Liver* 1988; 8: 354-9.
104. Johnson J, Alberti KGMM, Farber OK. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. *Lancet* 1977; i: 1-3.
105. Proietto J, Dudley FJ, Aitken F. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cirrhosis. The importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-65.
106. Petrides A, Stanley T, Matthews DE, et al: Insulin resistance in cirrhosis: Prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28: 141-149.
107. Merli M, Leonetti F, Riggi O, et al: Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649-654.
108. 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.
109. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: 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.
110. Müller MJ, Willmann O, Rieger A, et al: Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2033-2041.
111. S.-Y. Lin, Y.-Y. Wang, and W.-H.H. Sheu: Increased Serum Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Levels Are Associated With Insulin Resistance in Liver Cirrhosis. *Metabolism*, Vol 53, no 7 (july), 2004; 922-926
112. Li CP, Lee FY, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, Hou MC, Wang TF, Chen LS, Wang SS, Lee SD: Plasma interleukin-8 levels in patients with post-hepatic cirrhosis: Relationship to severity of liver diseases, portal hypertension and hyperdynamic circulation. *Gastroenterology Hepatoloji*. 1996 jul; 11(7) 635-40.
113. Kumar M, Choudhury A, Manglik N, Hisar S, et al: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis B virus infection. *J of Hepatology* 2008 april; S: 246