

DİYABETLİ HASTALARDA
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemali YILDIZ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Ekim-2010

DİYABETLİ HASTALARDA
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemali YILDIZ

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Ekim-2010

KABUL ve ONAY SAYFASI

Cemali YILDIZ'nın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “DİYABETLİ HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğın ilgili maddeleri uyarınca değeriendirilerek kabul edilmiştir.

..... / /2010

ÜYE : Doç. Dr.Azmi YERLİKAYA

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM (Tez Danışmanı)

ÜYE : Yrd. Doç. Dr.Sayit ALTIKAT

Fen Bilimleri Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun ... / ... / gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atalay KÜÇÜKBURSA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DİYABETLİ HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemali YILDIZ

Biyoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2010

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

ÖZET

Dünyada ve ülkemizde insidansı gün geçtikçe artmaya devam eden Diabetes mellitus tüm dünyada en sık rastlanan endokrin hastalık olup vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlar, fonksiyonel kusurlar ve yetersizlikler ile seyrederek. Uzun süreli ve iyi regüle olmayan Diabetes mellitus'lu hastalarda karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine sık rastlanmaktadır. Serum transaminaz testlerindeki anormalliğin en sık nedeni olan karaciğer yağlanması diyabetlilerde çoğunlukla gözlenen bir karaciğer komplikasyonudur. Bununla birlikte diyabetli hastalarda kronik hepatit ve siroz gibi daha ciddi durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri bozuk bulunan diyabetlilerde karaciğer yağlanması dışındaki diğer nedenlerin, özellikle viral belirteçlerin araştırılması gereklidir.

Çalışmamıza 60 hasta (kan glikoz düzeyi > 110 mg/dl, $207,3 \pm 98,48$) ile kan glikoz düzeyi normal ($70 < 110$ mg/dl, $89,41 \pm 9,24$) seviyede olan 31 sağlıklı vakadan açlık kan örneklerini aldık. Bu kan örneklerinden her iki grubumuzda ALT, AST, ALP, LDH, GGT, Total Bilirubin ve Direkt Bilirubin analizlerini gerçekleştirdik. AKŞ; ($p < 0,0001$), ALP ve LDH ($p < 0,005$), ALT, AST ve GGT; ($p < 0,05$) düzeyleri istatistiki açıdan önemli derecede yüksek bulunurken, Total bilirubin ve Direkt bilirubin düzeylerinde kontrol grubumuza göre artış olmakla birlikte istatistiki açıdan bir önemlilik ($p > 0,05$) tespit edilemedi. Yine yapmış olduğumuz korelasyon hesaplamasında hasta grubumuza ait hiçbir parametremiz arasında istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilememiştir.

Anahtar kelimeler: ALP , ALT, AST, Diabetes mellitus, Direkt bilirubin, GGT, LDH, Total bilirubin

THE ASSESSMENT OF LIVER FUNCTION TEST IN DIABETIC PATIENTS

Cemali YILDIZ

Biology Department, Master Thesis, 2010

Thesis Advisor: Assist. Prof. Mustafa YÖNTEM

ABSTRACT

Diabetes mellitus whose incidence is constantly getting higher in the world and in our country is the most common endocrine disease and variety of organ and system damage, functional deficiencies and failures in the body could be seen in the course of the disease. Liver function test anomalies could often be observed in the patients who have long been Diabetes mellitus and haven't been well regulated. steatosis hepatis which is the most common reason for the anomaly in serum transaminase tests is a high incidence liver complication in diabetic patients. Furthermore, more serious conditions such as chronic hepatitis and cirrhosis may occur in diabetic patients. Therefore, it is necessary to seek for other reasons, apart from steatosis hepatis, especially viral indicators.

In our study, we got pre-prandial blood samples from 60 patients (blood glucose level > 110 mg/dl, $207,3 \pm 98,48$) and 31 healthy people whose blood glucose levels were normal ($70 < 110$ mg/dl, $89,41 \pm 9,24$). we carried out ALT, AST, ALP, LDH, GGT, Total Bilirubin and Direct Bilirubin analysis in both groups. While AKŞ; ($p < 0,0001$), ALP and LDH ($p < 0,005$), ALT, AST and GGT ($p < 0,05$) levels were statistically high at significant degree, Total bilirubin and Direct bilirubin levels were statistically insignificant ($p > 0,05$), although it was higher than our control group. Moreover, we couldn't determine any statistical significance between any parameters for our groups in the correlation calculation.

Key Words: ALP, ALT, AST, Diabetes mellitus, Direkt bilirubin, GGT, LDH, Total bilirubin

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum bu çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmanın planlanmasına ve şekillenmesine yardımcı olan danışman hocam sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM'e, ayrıca bu süreçte maddi ve manevi bana sürekli destek olan ve uzun çalışma günlerinde beni anlayışla karşılayan, yorulduğumda beni gayretlendiren eşime minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
 1. GİRİŞ	 1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.3.1. Diyabet sıklığını etkileyen faktörler	4
2.4. Diabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflaması	5
2.4.1. DM tanı kriterleri	5
2.4.2. Diabetes mellitus'un sınıflaması	6
2.4.2.1. Tip 1 diabetes mellitus	7
2.4.2.2. Tip 2 diabetes mellitus	7
2.4.2.3. Diğer spesifik diyabet tipleri	9
2.5. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	9
2.5.1. Akut metabolik komplikasyonlar	10
2.5.2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar	11
2.5.2.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları	11
2.5.2.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	13

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.6. Tip 2 diyabetin patogenezi	14
2.6.1. İnsülin direnci	15
2.6.2. Bozulmuş insülin sekresyonu	15
2.6.3. Artmış hepatik glikoz üretimi	16
2.6.4. Genetik faktörler	16
2.7. Diyabet ve Karaciğer	16
2.7.1. Karaciğerin yapısı ve görevleri	16
2.7.2. Diyabetin karaciğer üzerine etkileri	17
2.7.2.1. Hepatosteatoz	18
2.7.2.2. Hepatit-C virüs enfeksiyonu, siroz, fibrozis ve diyabet ilişkisi	20
2.7.2.3. Hepatomegali-hepatosellüler karsinom ve diyabet ilişkisi	21
2.8. Diyabetin Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri	21
2.8.1. Glikoz	21
2.8.2. Transaminazlar (AST; EC 2.6.1.1, ALT; EC 2.6.1.2)	22
2.8.3. Alkalen Fosfataz (ALP; EC 3.1.3.1)	23
2.8.4. LDH (Laktat Dehidrogenaz; EC 1.1.1.27)	24
2.8.5. GGT (Gama Glutamilttransferaz; EC 2.3.2.2)	24
2.8.6. Bilirubin	25
 3. MATERYAL VE METOT	
3.1. Materyal	28
3.2. Metod	29
 4. BULGULAR	30
 5. TARTIŞMA	37
 KAYNAKLAR DİZİNİ	40
 EKLER	
1. Anket Formu	
2. Hasta grubuna ait veriler	
3. Kontrol grubuna ait veriler	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın Glukoz Seviyelerini Gösteren Diyagram	32
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın ALT Seviyelerini Gösteren Diyagram	33
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın AST Seviyelerini Gösteren Diyagram	33
4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın ALP Seviyelerini Gösteren Diyagram	34
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın LDH Seviyelerini Gösteren Diyagram	34
4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın GGT Seviyelerini Gösteren Diyagram	35
4.7. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın Total bilirubin Seviyelerini Gösteren Diyagram	35
4.8. Hasta ve Kontrol Gruplarımızın Direkt bilirubin Seviyelerini Gösteren Diyagram	36

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetes mellitus Tanı Kriterleri	6
2.2. Diyabetes mellitus'un Yeni Sınıflandırılması	7
2.3. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Karşılaştırılması	8
2.4. Diyabetes mellitus'un Komplikasyonları	10
2.5. Makrovasküler Komplikasyon Oluşumunu Etkileyen Faktörler	12
2.6. Karaciğer Bozuklukları ve Diyabet	18
2.7. Ele Aldığımız Parametrelerin Bulundukları Dokular ve Klinik Önemleri	27
4.1. Çalışmamıza Aldığımız Vakaların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	30
4.2. Hasta ve Kontrol gruplarımızın Glikoz, ALT, AST, ALP, LDH, GGT, Total bilirubin ve Direkt bilirubin değerlerinin istatistikî yönden sonuçları	31

KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADA	Amerikan diyabet birliği
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin Tri Fosfat
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes mellitus
DR	Diyabetik retinopati
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GDM	Gestasyonel Diabetes mellitus
GGT	Gama Glutamiltransferaz
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HS	Hepatosteatoz
HSK	Hepatosellüler karsinom
HONK	Hiperozmolar Nonketotik Koma
IDDM	İnsüline bağımlı diyabet
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
KAH	Koroner arter hastalığı
KCFT	Karaciğer fonksiyon testleri
KG	Kan glukozu
KH	Karbonhidrat

KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
KKH	Koroner kalp hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver diase
NAKYH	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NDDG	Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIDDM	İnsüliniden bağımsız diyabet
SVH	Serebrovasküler hastalık
TEKHARF	Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri çalışması
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyolojisi
TKŞ	Tokluk kan şekeri
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM); insülin salgısının mutlak veya göreceli olarak eksikliği veya insülin direnci sonucu oluşan serumdaki yüksek glikoz değerleri ile kendini belli eden, kronik seyirli, kalıtsal kökenli, klinik tablo ve patogenezi açısından heterojen karakterli ve ciddi komplikasyonlarla seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir sendrom olup multisistemik bir hastalıktır. İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile diyabet insidansı ve prevalansında ciddi anlamda artma olmuştur. Hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden DM, akut metabolik komplikasyonlarının yanı sıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek olan yaygın bir hastalıktır [1-13].

Hayati öneminden dolayı birçok yönden araştırılmakta olan diyabet; glikojen ve lipid metabolizmasını etkileyerek karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Diyabet hastalığının seyri sırasında karaciğerde, alkolizme bağlı olmayan yağlı karaciğer sendromu (hepatosteatoz), nekroz, hepatoselüler karsinoma, hepatit, akut karaciğer bozukluğu ve safra yolları hastalıkları ve hepatobiliyer karaciğer hastalıkları gibi çok önemli değişiklikler oluşmaktadır. Diyabetli hastalar arasında % 50 oranında görülen hepatosteatozun sebeplerinden olan obezite ve alkolden sonra DM' nin üçüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir. Tip 2 diyabet ve hepatosteatoz gelişiminde ana patolojik mekanizma insülin direncidir. Birçok tip 2 diyabetik hasta aynı zamanda obez olup, bu durumlar insülin rezistansı ile birliktelik gösterir. Dolayısıyla hepatosteatozun ne kadarının diyabete, ne kadarının da obeziteye bağlı olduğunu bilmek kolay değildir. Obez kişilerde yüksek serum leptin seviyelerinin ve adipositokinlerin oksidatif stres ve endotoksineminin hepatoselüler inflamasyon ve fibroza yol açarak hepatik steatoza katkıda bulunabileceği iddia edilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease= NAFLD=NAYKH); ciddi düzeyde alkol tüketimi olmaksızın karaciğer ağırlığının % 5-10' undan fazlasını yağ miktarının oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' inden fazlasının yağ vakuolleriyle dolu olması olarak tanımlanıp önceden idiyopatik steatohepatit, steatofibroz, steatonekroz, yalancı alkolik karaciğer hastalığı ve diyabetik hepatit olarak isimlendirilmiştir. Tip 2 DM' da insülin direncine bağlı NAYKH (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) gelişimi artmış olup, diyabetlilerdeki NAYKH sıklığı % 75 olarak tahmin edilmektedir. [14-17]. Bizde bu çalışmamızda diyabet hastalığının karaciğer fonksiyon testlerine etkilerini inceleyeceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Diyabetes mellitus kanda glikoz seviyesinin artması ve glikozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. İnsülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar, kronik hiperglisemi, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. DM; genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkar ve farklı tipleri vardır. Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak iki büyük kategoriye ayrılmaktadır. Tip 1 diyabette neden; pankreas β adacık hücrelerinde otoimmün yıkım sonucu insülin salınımındaki tam eksiklik iken, Tip 2 diyabet nedeni ise; oluşan insülin direnci sebebi ile insülin yanıtındaki yetersizliktir. Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar; polidipsi, polifaji ve poliüridir. Zaman içinde diyabetteki hiperglisemi birçok hayatsal organda uzun dönemli hasara, disfonksiyona ve yetmezliğe neden olmaktadır. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir [18-21].

2.2. Tarihçe

DM' un ilk tarifine M.Ö. 1500' lü yıllara ait Ebers papirüslerinde rastlanmakta olup burada bol su içme ve bol idrardan bahsedilmektedir. Diyabetes eski Yunanca' da "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir. Hippokrates, Galen, Bharadwajne Aterya adlı ünlü hekimlerin öğretileri " Charak Samhita" isimli tıp kitabında M.Ö. 600 yıllarında toplanmıştır. Burada "Madhumeh" adı verilen bir hastalık tarif edilmekte ve bu tarif bugünkü diyabet tanımına uymaktadır. Milattan 150 yıl önce, Kapadokya'da Areteus, ilk defa "diyabetes" adını kullanmıştır. Milattan sonra 9. yüzyılda Razi ve 10-11. yüzyılda İbn-i Sina, bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen "Diyabetes" kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen "Mellitus"u ekledi. 19. yüzyılda Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 19. yüzyıl sonlarına doğru, Lacereaux diyabetin 2 klinik formunu tanımladı. Bunlar; zayıflarda olan ve tedaviye dirençli ölümcül tip "Diyabete miagre" ve ileri yaşlarda izlenip, diyet tedavisine yanıt veren şişman tip olarakta adlandırılan "Diyabete grass" tır. 1869' da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889' da Oskar Minkowski deneyleri ile Diyabette sorumlu organın pankreas olduğunu kanıtladı. 1921 yılında Banting ve Best insülini keşfettiler.

1955’ te diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar kullanıma girdi (tolbutamid). 1973’ te Danimarka’ da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirdiler. Günümüzde “Recombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise bozulmuş glikoz toleransı ve Diyabetes Mellitus tanı kriterlerini 1980 yılında tanımlamıştır. American Diyabet Cemiyeti (ADA) 1997’ de bu kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve yeni diyabet tanı kriterlerini yayınlamıştır [20,21].

2.3. Epidemiyoloji

Bilinen en eski hastalıklardan olan DM, 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olup, 21. yüzyılda da sorun olmaya devam etmektedir. Türkiye’ de, diyabet epidemiyolojisi konusunda gerçekleştirilmiş kapsamlı ve iyi yorumlanmış çalışmalardan birisi olan ‘Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri’ (TEKHARF) çalışmasının 2004 verilerine göre; Tip 2 diyabetin yıllık insidansının binde 9,04 olduğu görülmüştür. Başlangıçta diyabet prevalansı % 6,3, bozulmuş açlık glikozu % 5 düzeyinde belirtilmiştir. Yine bu çalışmaya göre, ortalama 4,1 yıl izlenen bir hasta grubunda, bu süre sonunda % 3,7 oranında diyabetik, % 3,6 oranında bozuk glikoz toleransının ortaya çıktığı belirtilmiştir. Türkiye diyabet, obezite ve hipertansiyon epidemiyolojisi projesi (TURDEP) verilerine göre ise; Türkiye’ de diyabet prevalansı % 7,2, bozulmuş glikoz toleransı % 6,7 olarak belirtilmiştir. Toplumların çoğunda son dönem böbrek yetersizliği, körlük ve travma dışı hasarların en önemli nedeninin diyabet olduğu bilinmektedir. Diyabetlilerde aynı yaş grubundaki sağlıklılarla karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalık görülme riskinin 2-4 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir [22,23].

Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar arasında 5. sırada yer aldığı belirtilen diyabet; tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalık olup, yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska eskimolarında diyabet prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) tir. Buna karşılık Amerika’ da yaşayan Pime Kızılderililerinde prevalans % 55’ in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır. Tip 2 diyabet, ABD’ de yaşayan Avrupa kökenli insanlarda geçmiş yıllara kıyasla hızla artmaktadır. Diyabet prevalansı 20 yaş altında % 0.19 iken 20 yaş üzeri % 8.6’ ya yükselir. 2002’ de yapılan bir çalışmada ABD’ de tüm yaş gruplarında diyabet prevalansı % 6.3’ tür (18.2 milyon kişi) ve her yıl 1.3 milyon yeni vaka saptanmaktadır. Gerçekten de bu popülasyonda yaşı 20’ nin üzerinde olanlarda, öncelikle Tip 2 diyabet olmak üzere, diyabet olduğu bilinenlerin oranı % 5 civarındadır ve bu oran sürekli yükselmektedir.

Avrupa Birliği'nde bugün yaklaşık 12,5 milyon diyabet tanısı konmuş hasta bulunmaktadır. WHO verilerine göre ise, herhangi bir popülasyondaki Tip 2 diyabet prevalansı; % 1 ile % 50 arasında değişmektedir. Nüfus artışı, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel aktivite azlığı, yağlanma ve kentleşme nedeniyle Tip 2 diyabet prevalansının daha hızlı artması beklenmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından, 2025' te dünyada Tip 2 diyabetli hasta sayısının tahminen 334 milyona yükseleceği bildirilmiştir [20-24].

2.3.1. Diyabet sıklığını etkileyen faktörler

a) Diyabet yaygınlığında coğrafyanın rolü:

- ❖ Diyabet universaldır, bazı bölgelerde seyri ve sıklığı değişiktir. Grönland ve Alaska' da seyrek ve hafif seyretmektedir. Bu bölgede insuline bağımlı DM tipi hemen hemen yoktur.
- ❖ Pime yerlilerinde, Arizona' da ve Malta' da yaşayanlarda oldukça sık görüldüğü belirtilmiştir.
- ❖ Uzak doğudaki sıklık batıdaki gibidir. Bu coğrafyada Tip 1 diyabet seyrek olup, erkeklerde daha sıktır.
- ❖ Göçler DM sıklığını etkilemektedir. İsrail' e göç edenlerde, Uzakdoğu ve Japonya' dan Amerika' ya göç edenlerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir.

b) Yaşlılık ve cinsiyet: Yaşlılıkla görülme oranı artan diyabetin genel olarak kadınlarda daha sık görüldüğü, Uzakdoğu ve özellikle Japonya' da ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir.

c) Kalıtım: Ailesinde diyabet tarif edenlerde diyabetin daha sık görüldüğü belirtilmektedir.

d) Şişmanlık: Diyabet şişmanlarda daha sıktır. Diyabetik nüfusun hemen hemen % 85' i şişmandır.

e) Gebelik: Sık hamilelik ve doğum, diyabete yatkın kişilerde riski artırıcı faktörlerden biridir. Gebelikte glikoza toleransın bozulmasının ana etken olduğu bu diyabete, gestasyonel diyabet denir.

f) Çevre faktörleri: Dengesiz beslenme, aşırı veya yetersiz beslenme diyabet sıklığını etkiler. Enfeksiyonlar, ameliyat ve anestezi stresleri, sık hamilelik, bilinçsiz ilaç kullanma da diyabet sıklığını etkileyen çevre faktörleridir [2].

2.4. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflaması

ADA kriterlerine göre Diyabetes mellitus' un en basit tanısı; açlık glisemisinin venöz plazmada en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dL veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glisemisinin 200 mg/dL' nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların oluşu ile de tanı konulabilir. Hastalığın patogenezi klinik tiplere göre farklılık gösterip, Tip 1 diyabette pankreasın β hücrelerinde genetik ve immünolojik faktörler sonucu gelişen harabiyet varken, Tip 2 diyabette ise insüline karşı periferik direnç, insülin sekresyonunda azalma ve aşırı hepatik glikoz üretimi mevcuttur. İnsülin direncinin nedeni periferdeki insülin fonksiyonunun azalması ve hepatik glikoz üretiminin artmasıdır. Tüm bu olaylarda primer neden kesin bilinmemekle birlikte hastalığın çevresel ve genetik etkiler sonucu geliştiği düşünülmektedir [25,26].

2.4.1. DM tanı kriterleri

Olgular ADA tarafından 2003 yılında diyabet için kabul edilen tanı kriterlerine göre belirlenmiştir. Diyabetes mellitus tanısının konabilmesi için bir veya daha fazla ölçümde plazma açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olarak bulunması ve/veya oral glikoz tolerans testinde 2. saatte bakılan tokluk plazma şeker düzeyi (TKŞ) ve 0-2 saatler arasındaki değerlerden en az birinin veya herhangi bir zamanda bakılan plazma tokluk şeker seviyesinin ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olarak bulunması gerekmektedir. Anormal düzeyde saptanan kan şekeri değerinin bir kez daha kontrol edilmesi gereklidir. Açlık kan şekeri düzeyinin 100-125 mg/dL (5.6 - 6.9 mmol/L) arasında olması 'Bozulmuş Açlık Glikozu' (BAG= impaired fasting glikoz= İFG) olarak adlandırılır. Oral glikoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat tokluk kan şekeri düzeyinin ≥ 140 mg/dL ve 200 mg/dL arasında saptanması ise 'Bozulmuş Glikoz Toleransı' (BGT= impaired glikoz tolerans= İGT) olarak tanımlanır. Tablo 2.1' de Diyabetes mellitus tanı kriterleri görülmektedir [26].

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA 2003) [26].

Normoglisemi	BAG/BGT	DM
AKŞ < 100 mg/dL	$100 \leq \text{AKŞ} \leq 126 \text{ mg/dL}$ (BAG)	$\text{AKŞ} \geq 126 \text{ mg/dL}$
2. saat TKŞ < 140 mg/dL	$140 \leq \text{2. saat TKŞ} \leq 200 \text{ mg/dL}$ (BGT)	2. saat TKŞ $\geq 200 \text{ mg/dL}$, herhangibir zamanda bakılan glikoz $\geq 200 \text{ mg/dL}$)

2.4.2. Diyabetes mellitus' un sınıflaması

İlk kez 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) daha sonra da 1985 yılında WHO tarafından diyabetin geniş bir sınıflaması yapılmıştır. WHO' nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabetin terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak ta adlandırması yapılmıştır. IDDM ve NIDDM heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Buna karşın, WHO ve NDDG sınıflamaları, epidemiyolojik çalışmalarda ve aynı derecede hastaların tedavisinde klinik araştırma ve terapötik ayırım için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Diyabet heterojenitesiyle ilgili en önemli güncel konu; IDDM ve NIDDM arasındaki ve kendi içlerindeki olası etyoloji ve fenotipik farklılıklardır. Daha sonra ADA tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise; etyolojik olup, bu sınıflamada insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisi önerilmiştir. ADA tarafından 2000 yılında yapılan sınıflama, günümüzde uzlaşmanın en fazla sağlandığı Diyabetes mellitus sınıflaması olmuştur. Diyabetes mellitus' un sınıflandırılması Tablo 2.2' de görülmektedir [25,26].

Tablo 2.2: Diyabetes Mellitus' un Yeni Sınıflandırılması (ADA 2000) [26].

Tip 1 Diyabet	İmmün aracılı: Tip 1A İdiyopatik : Tip 1B
Tip 2 Diyabet	a) İnsülin rezistansı $\pm$ pölatif insülin eksikliği b) İnsülin sekresyon bozukluğu $\pm$ insülin rezistansı
Diğer Spesifik Tipler	a) β hücre fonksiyonunda genetik hata b) İnsülin etkisinde genetik hata c) Ekzokrin pankreas hastalıkları d) Endokrinopatiler e) İlaçlar ve kimyasal maddeler f) Enfeksiyonlar g) Nadir görülen immün aracılı DM h) Diğer genetik sendromlar ı) Gestasyonel DM

2.4.2.1 Tip 1 Diyabetes mellitus

Tüm şeker hastalarının % 5-10' unda görülen Tip 1 diyabet, pankreasın β hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu gelişir. İmmün hasarın göstergesi olarak adacık hücresi ile insülin otoantikorlarının saptanmasının gerektiği belirtilmektedir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranı yüksektir. Daha nadir olarak görülen idiyopatik formunda ise otoimmünite olmayıp, β hücre hasarının nedeni bilinmemektedir. Nadiren gözlenen bu tip daha çok Afrika ve Asya ırklarında görülür. Tip 1 diyabetli tüm hastalarda diyet ve oral antidiyabetik ilaçlara yeterli cevap alınamaz ve olguların büyük kısmı insülin replasman tedavisine mutlak ihtiyaç duyarlar [26].

2.4.2.2 Tip 2 Diyabetes mellitus

Şeker hastalarının % 90' ını Tip 2 diyabet oluşturup, değişik derecelerde insülin yetmezliği ve insülin direnci ile karakterizedir. Periferik dokularda (özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glikoz tutulumu azalmıştır. Ketoasidozun nadiren görüldüğü hastaların büyük bölümü klasik diyabet belirtileri ortaya çıkana kadar yıllarca tanı konmadan yaşarlar. Tip 1 diyabete göre daha fazla genetik yatkınlık

vardır. Tip 2 diyabet gelişiminde vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olması, ailede diyabet ve/veya gestasyonel diyabet öyküsünün bulunması risk faktörü olarak kabul edilir. Hastalar çoğunlukla obez ve fiziksel açıdan inaktiftir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar. Polidipsi, poliüri ve polifaji gibi şikayetlerden ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı hekime ilk kez getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin karşılaştırılması Tablo 2.3’ te görülmektedir [25-28].

Tablo 2.3: Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Karşılaştırılması [25,29].

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Görülme yüzdesi	% 5	% 90
Klinik başlangıç yaşı	her yaşta fakat genç yaşta daha sık	her yaşta fakat en sık 35 yaş ve üstü
Klinik başlangıç tipi	hızlı	gizli
Klinik belirtiler	poliüri, polidipsi, kilo kaybı	hafif ve semptomsuzdur
Beslenme durumu	zayıf, katabolik	şişman fakat normal de olabilir
Çevresel faktörler	virüsler, toksinler, otoimmünite bozukluklar	şişmanlık, beslenme, stres veya enfeksiyon
Antikorlar	başlangıçta adacık hücrelerine karşı bulunur	insuline veya insulin reseptörlerine uygun antikorlar bulunabilir
Endojen insülin	yok ya da çok azdır	uygundur fakat insulin sekresyonu gecikmiş ya da azalmıştır
Diyabetin tedavisi	diyabet eğitimi, insulin verilmesi, diyet kontrolü	diyabet eğitimi, diyet kontrolü, oral hipoglisemikler

2.4.2.3 Diğer spesifik diyabet tipleri

- Pankreas hastalığına bağlı diyabet: Pankreatit veya hemokromatozis gibi hastalıklarda pankreasta meydana gelen yıkım diyabete neden olabilmektedir.
- Endokrin hastalıklara bağlı diyabet: Cushing sendromu gibi endojen steroidlerin arttığı durumlarda, akromegali, glukagonoma ve feokromositoma gibi hastalıklarda, salgılanan hormonlar insülin hormonunu etkişizleştirerek hiperglisemiye dolayısıyla diyabete neden olabilirler.
- İlaçlara bağlı diyabet: Steroidler ve bazı antiviral ilaçlar diyabete neden olabilirler.
- Genetik sendromlara eşlik eden diyabet
- İnsülin reseptör anormalliklerine sekonder görülen diyabet
- Malnutrisyonda görülen diyabet
- Gebelikte diyabet (GDM) : İlk defa hamilelik sırasında tesbit edilen yüksek kan glikoz değerleriyle karakterizedir. Gebelikte görülen diyabet genellikle hamileliğin insülin antagonist hormonların pik yaptığı 2. ve 3. trimesterinde görülür. Doğumdan sonra glikoz toleransı genellikle normale döner [1].

2.5. Diabetes mellitus' un komplikasyonları

WHO verilerine göre, özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan Tip 2 diyabetin neden olduğu hastalık ve komplikasyonlar toplum sağlığında önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Uzun soluklu tıbbi tedavi gerektiren, komplikasyonlarla seyretme eğiliminde bulunan, kronik bir hastalık olan diyabet, son 10 yıl içinde üç kat artış göstermiş olup, Amerika' da ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada, Avrupa' da ise yirmi yaş üstü körlük nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Diyabetli hastalarda ölümlerin % 75-80' inin koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve periferik damar hastalığına bağlı olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabet çoğunlukla obezite ile birlikte, kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, sinir sistemi hastalığı olan nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun vadeli komplikasyonlar sonucu felç, gangren veya koroner hastalık riskini artırmaktadır [30-37].

Diyabetin etkisiyle, doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin oluşması sonucu gelişen komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki ana grupta ele alınır. Akut metabolik komplikasyonların arasında; diyabetik ketoasidoz ve ketoasidoz koması, hiperozmolar nonketotik koma, laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi koması sayılabilir. Diyabetin organ ve sistemlerde oluşturduğu değişikliklere ise diyabetin kronik komplikasyonları denilir ve bu komplikasyonlar

mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki ana başlık altında toplanmaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda akut komplikasyonların aniden ortaya çıkması daha sık rastlanan bir tablo iken, Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğu, ciddi kronik komplikasyonların başlangıcına kadar hastalıklarının farkında olmayabilirler. Tip 2 diyabet, nefropati, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Bununla birlikte Tip 2 diyabetin asıl yükü, miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalığı içeren makrovasküler hastalıklara eğilimdir. Makrovasküler hastalık, Tip 2 diyabeti olan her üç hastanın ikisinde ölüm nedenidir. İnflamasyon ve oksidatif stresin Tip 2 diyabette belirgin olarak arttığı ve diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak Tip 2 diyabetin doğal seyrinde bu mekanizmaların neden mi sonuç mu olduğu henüz anlaşılamamıştır. Diyabetes mellitus' un komplikasyonları Tablo 2.4' te görülmektedir [18,30-33].

Tablo 2.4: Diyabetes mellitus' un komplikasyonları [21,30,34]

1.Akut Komplikasyonlar	2. Kronik Komplikasyonlar	
Diyabetik Ketoasidoz Non-ketotik hiperosmolar koma Laktik asidoz koması Hipoglisemi koması	a.Makrovasküler Komp.	b.Mikrovasküler Komp.
	Kardiyovasküler hast. Serebrovasküler hast. Periferik damar hast. Diyabetik ayak	Diyabetik nefropati Diyabetik retinopati Diyabetik nöropati

2.5.1. Akut metabolik komplikasyonlar:

a) Diyabetik ketoasidoz (DKA); Karaciğerde, yetersiz insülin ve karşıt hormonların aşırı salınımı nedeniyle keton cisimlerinin yapımının ve bunun sonucunda plazmada keton cisimleri konsantrasyonunun artması durumudur. Özellikle Tip 1 diyabetli hastalarda, araya giren bir enfeksiyon, insülin dozunun uygunsuz olarak azaltılması veya insülin enjeksiyonunun atlanması

sonucunda ortaya çıkar. Plazma glikoz > 250 mg/dL, arteriyel pH < 7.30 , serum bikarbonat < 15 mEq/l ve orta/ağır derecede ketonüri ve ketonemi vardır [1,27].

b) Hiperosmolar non-ketotik koma (HONK); Daha çok, yaşlı Tip 2 DM olgularında görülür. Genellikle sepsis, pnömoni veya başka enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. Bilinç bozukluğu ve ağır hiperglisemi (Kan şekeri > 600 mg/dL) mevcuttur, aynı zamanda serum ozmolalitesi artmıştır (> 320 mOsm/kg) [1,27].

c) Hipoglisemi; Plazma glikoz seviyesinin 50 mg/dL (2.8 mmol/L)'nin altına inmesi ile ortaya çıkan durumdur. Açlık hipoglisemisi; diyabet tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Sıklıkla nöroglikopenik tipte olan semptomlar ve klinik bulgular; başağrısı, bulanık görme, parestezi, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, koordinasyon ve bilinç bozuklukları, davranış değişiklikleri ve koma şeklinde olabilir [26,27].

d) Laktik asidoz; Kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi; laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Kan laktat düzeyi 5 mmol/L' nin üzerindedir ve pH 7,30' un altına iner [27].

2.5.2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

2.5.2.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Bu komplikasyonlar, diyabetin bozulmuş glikoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından kadın-erkek farkı yoktur. Diyabetin ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırdığı bilinmektedir. Bu da diyabetik bireylerde aterosklerozun, diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve diyabetiklerin ölüm sebeplerinin başında gelmesini izah etmektedir. Diyabetiklerde koroner, serebral ve periferik damarları etkileyen aterosklerotik vasküler hastalıkla, damar hastalıklarının belirtileri, nondiyabetiklerdeki gibidir. İlişkili nöropati nedeniyle diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi insidansı daha yüksek olabilir [1,30,34-37]. Tablo 2.5' te makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörler görülmektedir [30].

Tablo 2.5: Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörler [30].

A) Diyabete özgü faktörler:	B) Yaşam şekli ile ilgili fakt.	C) Genetik faktörler
- Metabolik kontrol - Hiperinsülinemi - Cinsiyet farkının kalkması - Spesifik diyabetik anjiopati - D.nefropati ve hipertansiyon	- Diyet (aşırı yağlı ve tuzlu beslenme biçimi) - Sigara, alkol kullanımı - Sedanter hayat	- Kalıtsal hastalık riski: Hipertansiyon, hiperlipidemi, vb. - Irksal ve bireye ait duyarlılık - Olası aterosklerozla beraber diyabet gelişimine genetik yatkınlık

❖ Kardiyovasküler hastalıklar (KVH);

Diyabet, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabette mortalite nedeni; başta koroner arter hastalığı olmak üzere (KAH) kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diyabetik erkeklere yaklaşmaktadır. Koroner yetersizlik diyabetik olan ve olmayan kişilerde aynı klinik semptomlarla seyreder. Ancak otonom nöropati gelişmiş diyabetiklerde asemptomatik koroner arter hastalığı olacağı ve sessiz infarktüs gelişebileceği bilinmelidir [21,30,38,39].

❖ Serebrovasküler hastalıklar (SVH);

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık gözlenir, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluştururlar. Bazen diyabetik hastanın geçici iskemik atakları, diyabetik hipoglisemi semptomları ile karışabilir. Bu yüzden kontrollerde serebrovasküler olayların da sorgulanması gerektiği bildirilmektedir. İyi metabolik kontrol ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Tedavide antiagregan ajanlardan faydalanılabilir [21,30].

❖ Periferik damar hastalığı;

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak lümen daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adı verilir. Sıklığı yaşla orantılı olarak artar. Diyabet, makroanjyopatinin ortaya çıkışını daha da hızlandırır. Ateroskleroz normalde erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve ilerleyicidir. Diyabetiklerde ise her iki cinste de aynı sıklıkta görülür. Orta ve büyük arterleri

tutan arterioskleroz yanında diyabetik hastalarda ikinci bir arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diyabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden tıkalı bir arterittir. Küçük arterleri tuttuğu için lokal gangrenlere yol açabilir [21,30].

❖ Diyabetik ayak;

Diyabetik ayak ülseri ve buna bağlı amputasyon diyabetik hastaların yaşam kalitesini bozan ve maliyeti yüksek olan komplikasyonlardandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, majör amputasyonların % 66'sı diyabetik hastalardır. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre 17 kat daha fazla gangren gelişir. Diyabetik ayak sendromu, diyabetik nöropati ve vasküler yetersizliğin birlikte olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Özellikle diyabetik nöropati, diyabetik ayak gelişiminde çok önemlidir [30].

2.5.2.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetin süresi uzadıkça, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olmak üzere üçe ayrılır [21,30].

➤ Diyabetik nefropati;

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde tedavi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarının 1/3' ini diyabetiklerin oluşturması bu durumun en büyük nedeninin diyabetik nefropati olduğu anlamına gelir. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların % 30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin % 5-15'inde diyabetik nefropati gelişir. Tip 1 ve Tip 2 diyabette böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte Tip 1 diyabette nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyük olup genellikle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati geliştikten sonra oluşur. Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi diyabetik nefropati gelişimini etkileyen risk faktörleridir [18,30,34,40,41,42].

➤ Diyabetik nöropati;

Diyabetik nöropati sinir sisteminin belli bölgelerini etkileyen heterojen bir sendromdur. Diyabetin en sık rastlanan kronik ve sorunlu komplikasyonudur. Bozulmuş glikoz toleransı ile beraber de görülebilir. Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve non-travmatik

amputasyonların % 50-75' inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etyolojisindeki en önemli nedendir. Diyabetin süresi ile yakından ilişkili olup cinsiyet farkı göstermez. En sık görülen belirtileri karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır. Çoğunlukla alt ekstremiteleri etkiler. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler-iskemik bozukluklar da devreye girer [19,30].

➤ Diyabetik retinopati (DR);

DR; hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir. Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindendir. Tipik mikroanjiyopatik lezyonlar retinopatiji oluşturur. Gelişmiş toplumlarda bir yandan diyabetin görülme oranının artması, diğer yandan modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzatılması, diyabetik retinopati görülme sıklığını arttırmıştır. Diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonunda diyabet süresi, hipertansiyon, HbA_{1c} yüksekliği, açlık kan şekeri düzeyinin yüksek olması, hiperlipidemi, uygulanan tedavi yöntemi, böbrek tutulumu ve gebelik gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. On yıllık diyabetlide retinopati görülme oranı % 20 iken, 25 yıllık diyabetlide bu oran % 85' e kadar yükseldiği bildirilmektedir [1,30,43].

2.6. Tip 2 diyabetin patogenezi

Tip 2 diyabet üç patofizyolojik anormallikle karakterizedir. Bunlar: bozulmuş insülin sekresyonu, periferik insülin direnci ve karaciğerde glikozun aşırı üretimidir. İnsülin tarafından uyarılan glikoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, Tip 2 diyabet gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glikoz uptake'inde bu azalma, azalmış insülin duyarlılığına yol açar. Birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar yaş, cins, ırk, vücut yağ kütlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır. Obezite, Tip 2 diyabet hastalarında çok sıktır. Leptin, serbest yağ asitleri, resistin ve adiponektin gibi yağ dokusu hücrelerinden salgılanan biyolojik ürünler insülin sekresyonunun etkisini ve vücut ağırlığını modüle edip insülin rezistansına katkıda bulunabilirler. Hastalığın erken dönemlerinde insülin direncine rağmen glikoz toleransı normaldir, çünkü β hücreleri insülin üretimini arttırarak bu durumu kompanse eder. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi ilerledikçe, bazı kişilerde pankreas β hücreleri bu hiperinsülinemik durumu sürdüremez hale gelir. Tokluk plazma glikozunun yükselmesi ile karakterize olan bozulmuş glikoz toleransı da bu sırada gelişir. İnsülin sekresyonunun daha da azalması ve karaciğer glikoz üretiminin artması Tip 2 diyabete neden olur [43,44].

2.6.1. İnsülin direnci

Tip 2 diyabetli hastalarda genetik hassasiyet ve obezite nedeniyle perifer dokularda özellikle karaciğer ve kas dokusunda insülin direnci gelişmesi hastalığın karakteristiğidir. İnsülin direnci, insülin duyarlı dokularda glikoz kullanımını azaltırken karaciğer dokusunda glikoz üretimini arttırır. Artmış karaciğer glikoz üretimi temel olarak açlık kan şekeri düzeyini yükseltirken perifer dokularda azalmış glikoz kullanımı, postprandiyal kan şekerinin yükselmesine neden olur. İnsüline bağımlı olmayan dokulardaki glikoz metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmaz. İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları henüz tam açıklığa kavuşmuş değildir. Kas dokularında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz enzimi aktivitesi azalmıştır fakat bunun hipergliseminin sekonder sebebi olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla postreseptör defektlerin insülin direncinde ana rol oynadıklarına inanılmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birliktedir. Glikoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glikoz-transport sistemi aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glikoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir ve serbest yağ asidi oksidasyonu ise artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ise intrasellüler glikoz kullanımını bozar [44,45,46].

2.6.2. Bozulmuş insülin sekresyonu

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin rezistansından dolayı normoglisemiyi sağlamak için başlangıçta insülin sekresyonu artar. İnsülin sekresyon defekti başlangıçta çok hafiftir ancak ilerleyen dönemlerde sekresyon defekti artar ve yetersiz insülin salınmasıyla sonuçlanır. İnsülin sekresyonundaki bu azalmanın nedeni henüz bilinmemektedir. İnsülin rezistansının üzerine eklenen genetik defektin β hücre yetersizliğine neden olduğu öne sürülmüşse de genetik çalışmalar böyle bir gen defekti saptayamamıştır. β hücrelerinden insülinle beraber salınan amilinin uzun süreli diyabetik hastalarda β hücrelerinde amiloid depoziti oluşturduğu bilinmektedir. Bunun dışında diyabetin neden olduğu metabolik bozukluklar (glikoz toksisitesi ve lipotoksiste) da β hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Birinci faz insülin salgısının bozulması, pulzatil insülin salgılanmasının bozulması, proinsülin salgılanmasında anomaliler, düşük doğum ağırlığı, glikoz toksisitesi, insülin salgılanma bozukluğundaki genetik nedenler ve lipotoksiste gibi faktörler; insülin salgılanmasında bozukluğa sebep olan etyolojik faktörler olarak sıralanabilir [44,45].

2.6.3. Artmış hepatik glikoz üretimi

Tip 2 diyabetiklerde karaciğerdeki insülin rezistansı, hiperinsülinemisinin glikoneogenezi baskılamasında yetersizlik olduğunu düşündürür ki bu hiperglisemiye ve karaciğerde azalmış glikojen depolarına neden olur. Diyabetin erken dönemlerinde karaciğerin glikoz üretiminde artış olur. Hepatik glikoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. Karaciğerde glikoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisinin geliştiği bildirilmektedir [20,45].

2.6.4. Genetik faktörler

Aşağıda sıralanan gözlemler, Tip 2 diyabetin gelişmesinde güçlü bir genetik etki bulunduğunu göstermektedir. Örneğin;

- ✓ Aynı çevrede yaşayan etnik gruplar arasında Tip 2 diyabetin prevalansında oldukça anlamlı farklılıklar göze çarpmaktadır. Tip 2 diyabet Afrikalı Amerikalılarda ve Amerikan yerlilerinde, beyaz ırka göre daha sık görülmektedir.
- ✓ Tip 2 diyabetli hastaların % 39' unun ebeveynlerinden birinde diyabet vardır.
- ✓ Monozigotik ikizlerin birinde diyabet varsa, diğerinde diyabet gelişme olasılığı % 60- 90' dır.
- ✓ Tip 2 diyabetli hastanın, birinci derece akrabasında hastalığın gelişme riski 5 ile 10 kez artmıştır [44,45].

2.7. Diyabet ve Karaciğer

2.7.1. Karaciğerin yapısı ve görevleri

İnsan karaciğeri, vücudun en büyük organı olup erişkinde ortalama ağırlığı 1500 gram kadardır. Yapısal olarak hepatositler, biliyer kanal sistemi, venöz ve arteriyel damar sisteminden oluşur. Karaciğerin diyaframa bakan yüzeyi diyafram tarafından, visseral yüzeyi ise özofagus, mide, duodenum, safra kesesi, hepatik fleksura-transvers kolon, sağ sürrenal bez ve sağ böbrek tarafından şekillendirilir. Karaciğer dokusu; yaklaşık % 60' ını oluşturan hepatositler veya parankim hücreleri ve karaciğer kitlesinin yaklaşık % 30' unu oluşturan, retiküloendotelial ağın bir parçası olan kupffer hücreleri olacak şekilde iki ana hücre tipi içerir. Karaciğer hepatik arter ve portal venden oluşan iki kan kaynağına sahiptir. Hepatik arter gıda ve oksijen sağlar. Portal ven ise ortalama hepatik kan akımının % 80' ini oluşturur ve gastrointestinal sistemden absorbe

edilen maddeleri ve pankreastan salınan hormonları taşır. Hepatik bütünlük ve fonksiyon kardiyovasküler yetmezlikte, hastalıklar sonucu barsak bütünlüğü bozulduğunda artan intestinal bakteri ve ürünlerine maruz kaldığında bozulur. Kan portal triada geçer ve sentral vene drene olmadan önce zona 1, 2 ve 3' e geçer. Karaciğer çok değişik fonksiyonlara sahip kompleks bir organ olup; gıdasal aminoasitler, karbonhidratlar, yağlar ve vitaminlerin işlenmesi, hormon, ilaç ve bilirubin metabolizması, proteinler, safra asitleri ve kan koagülasyon faktörlerinin sentezi, vitamin ve minerallerin depolanması, amonyağın üreye dönüşümü, endojen ve eksojen toksinlerin detoksifikasyonu, kandan bazı maddelerin fagosit edilmesi, artık ürünlerin safra içinde atılımı gibi fonksiyonlarıyla vücudun metabolik homeostazisinin sürdürülmesinde önemlidir [14,25,47].

2.7.2. Diyabetin karaciğer üzerine etkileri

Hepatik zonaların protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmalarıyla ilgili çeşitli görevleri vardır. Albümin, glikoz ve glikojen sentezi için glikoneogenezis, kolesterol sentezi, aminoasit metabolizması, üre oluşumu, β - oksidasyon ile oksidatif enerji metabolizması ve safra asitlerinin portal dolaşımdan uzaklaştırılması başlıca zona 1' de gerçekleşir. Zona 3; lipogenezis, keton oluşumu, glikolizis, glikozdan glikojen sentezi ve glutamin oluşumunu destekler. Bu fonksiyonların çoğu gıdasal enerji kaynağı ile ekstrahepatik doku enerji ihtiyacı arasındaki hepatosit metabolizması ile ilgilidir. Bu nedenle; diyabet, hipertroidizm, hipotroidizm ve lipid bozukluklar gibi metabolik hastalıklar çoğunlukla karaciğeri etkiler. Diyabet; glikojen ve lipid metabolizmasını etkileyerek karaciğerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Örneğin; ratlar üzerinde yapılan deneysel diyabet çalışmasında, diyabetli ratlarda hepatomegali eğilimi ve gangliyositlerden sentezlenen enzim aktivitelerinin etkilendiği görülmüştür. Diyabetli hastalardan olumsuz prognoz gösterenlerde karaciğer sirozunun bulunduğu tahmin edilmektedir. Karaciğer sirozuyla beraber var olan hepatoselüler karsinoma hastaları arasında, diyabetin yaygın olduğu saptanmış ve bu hastalarda post-operatif risk artışı rapor edilmiştir. Karaciğer hastalığına yakalanmış kişilerde glikoz intoleransının yüksek prevalansa sahip olduğu rapor edilmektedir. Son yıllardaki çalışmalarda diyabetli hastalar ve hepatit C virüsü enfeksiyonuna yakalananlar arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Karaciğer bozuklukları ile diyabet arasındaki ilişkiler Tablo 2.6' da gösterilmiştir [14,15].

Tablo 2.6 : Karaciğer Bozuklukları ve Diyabet [14].

1.Diyabetin sonuçlarının karaciğer hastalıklarının oluşumuna etkileri · Glikojen metabolizması bozukluğu · Karaciğer yağlanması ve alkolizme bağlı olmayan yağlanma (NASH) · Fibroz ve Siroz · Safra yolu bozuklukları, safra taşları, safra yolları yangısı · Diyabet tedavisi komplikasyonları
2.Diyabet bozuklukları ve glikoz hemostazı değişikliklerinden kaynaklanan bozukluklar · Hepatitis · Siroz · Hepatoselüler karsinoma · Aniden ortaya çıkan karaciğer hasarı · Karaciğer transplantasyonu sonrası komplikasyonlar
3.Diyabet bozuklukları ve glikoz hemostazı değişikliklerinin oluşturduğu sık rastlanmayan karaciğer bozuklukları · Hemokromatozis · Glikojen depolama bozuklukları · Otoimmunobiliyer bozukluklar

2.7.2.1. Hepatosteatoz:

Diyabetik hastalarda gastrointestinal ve hepatobiliyer komplikasyonlar önemli yer tutmaktadır. Diyabette oluşan hiperglisemi karaciğerde fazla glikoz yapımı ve azalan doku kullanımı sonucu oluşur. Obezite-insülin direnci ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimindeki ilişki; yağ dokusundan zengin serbest yağ asitlerinin salınmasının artmasıyla açıklanabilir. İnsülin normalde yağlı dokuda lipoliz yapar, insüline duyarlı kişilerde açlıkta serbest yağ asitleri salınırken yemek sonrası depolanır. Bu durum insülin direncinde bozulmuştur ve yemek sonrasında da serbest yağ asit salınımı devam eder. Aynı zamanda yağ dokusundaki depolar arttığında serumda da serbest yağ asidi artar. Obez kişilerde ani kilo kaybı veya insülin direnci ile lipolizin artması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskini artırmaktadır. Diyabeti olan şiddetli obez hastaların % 100' ünde en azından hafif steatoz, % 50'

sinde steatohepatit, % 19' unda siroz bulunduğu belirtilmektedir. Tip 2 diyabetiklerde karaciğer yağlanması yaklaşık % 50 oranında görülmesine rağmen, Tip 1 diyabetiklerde ise seyrektr. Yağlanma nedeni Tip 1 diyabetlilerde hiperglisemi ve insülin yokluğu ile yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesinin uyarılması iken, Tip 2 diyabetlilerde ise insülin yetersizliği ya da insülin rezistansıdır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı; inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediğı, sadece yağlı karaciğer ve yağlanma ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu alkole bağı olmayan steatohepatit (Nonalkolik steatohepatit, NASH) olmak üzere iki ayrı hastalığı bir arada ifade etmek için kullanılır. Basit yağlanma çoğu zaman klinik olarak selim ve geri dönebilir bir durumdur, fakat hastaların bir kısmında gelişen steatohepatit, siroza ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilir. [48-64].

Hepatosteatoz (HS) lipidlerin karaciğer ağırlığının % 5' inden fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5' inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi şeklinde tanımlanabilir. Bu hastalığı ifade etmek için, yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik laennec hastalığı, diyabetik hepatit, nonalkolik steatohepatit gibi çeşitli terimler kullanılmaktadır. Karaciğer yağlanmasının etyopatogenezini anlamada kolaylık sağlayan 'iki vuruş' hipotezine göre; ilk önce hepatositlerde % 5-10' un üzerinde trigliserid birikir, yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğerk etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makrovezikülerdir ve bu ilk vuruştur. İlk vuruşun sonucunda insülin direncine bağı olarak gelişen, karaciğerde birikmiş yağ asidi toksik etki göstererek çeşitli mekanizmalarla oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonundaki artış sonucu salgılanan medyatörler ve sitokinler hücrede, kollajen sentezinde artışa, dokuda inflamasyon ve hücre ölümüne, karaciğer hücrelerinde koruyucu etkinlik sağlayan antioksidan kapasitede azalmaya neden olurlar ve sonuçta ikinci vuruş ta tamamlanmış olur [15,17,48-52].

Diyabetteki yağlı karaciğerin metabolik temelinde; artmış katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol etkisiyle lipolizde ve karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarında artış sonucu karaciğer hücrelerinde yağ asidi birikmesi vardır. Bu hastalarda serum ve hepatik yağ asitleri artmış olup bu da hepatik trigliserit sentez hızının artmasına neden olmaktadır. Çoğu hastada karın sağ üst kadranda bir ağrı ve dolgunluk hissi bulunabilir. Genellikle hepatomegali dışında bir muayene bulgusu saptanamaz. Tip 2 diyabet prevalansının gelecek 50 yılda tahmin edildiğı gibi artması durumunda, karaciğer yağlanmasının da büyük olasılıkla önde gelen bir toplum sağlığı sorunu haline gelip aynı zamanda önemli bir siroz ve karaciğer yetersizliği nedeni olabileceğı bildirilmektedir [53-64].

2.7.2.2. Hepatit-C virüs enfeksiyonu, siroz, fibrozis ve diyabet ilişkisi

Karaciğer hastalıklarında hepatik karbonhidrat metabolizması bozulmaktadır. Son yıllarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile diyabet arasında yakın bir ilişki olduğu öne sürülsede bu ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda; kronik HCV enfeksiyonunda, diğer kronik karaciğer hastalığı etyolojilerine göre diyabet insidansının yüksek olduğu görülmüştür. HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı olan olgularda, diyabet sıklığının % 21-39 oranında olduğu bildirilmiştir. HCV enfeksiyonuna bağlı sirozu olan hastalarda bu oranın % 50' ye kadar ulaştığı bildirilmektedir. Diyabetik hastalarda HCV seropozitifliğinin normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmalara göre bu oran % 4.2-18.7 arasında değişmektedir. Sirozlu olgularda glikoz intoleransı % 33-75 oranında görülürken, diyabet sıklığı % 15 olarak rapor edilmiştir. Siroz ilerledikçe hastalarda diyabet gelişme olasılığı da artmaktadır. HCV enfeksiyonuna sahip sirozlu hastalarda, diyabet sıklığındaki artışın nedeni henüz bilinmemektedir. Son yıllarda, bazı kaynaklarda bazal insülin değerlerinin, HCV enfeksiyonuna bağlı siroz gelişen hastalarda, diğer etyolojik ajanlara bağlı sirozlu olgulardan daha fazla olduğu, bunun periferik insülin rezistansı sonucu geliştiği ve insülin rezistansının da artmış demir depolanmasına bağlı olduğu yönünde görüşler bildirilmiştir. HCV enfeksiyonuna bağlı siroz gelişen hastalarda, ileri yaş, obezite, ciddi karaciğer fibrozisi ve ailede diyabet hikayesinin olması, diyabet gelişimi açısından potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Diyabetik hastaların karaciğer biyopsisinde genellikle mevcut olan bulgular; artmış glikojen depolanması, yağ infiltrasyonu ve intrasellüler hiyalen depolanmasıdır. Nadiren sirotik değişiklikler de saptanır. Bu histopatolojik bulgular diyabetteki metabolik düzensizliğe bağlanmaktadır. Genellikle asemptomatik ve ılımlı transaminaz yüksekliği ile seyreder. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastaların % 20' sinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandığı bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, Tip 2 diyabetik hastalardaki anti-HCV seropozitifliğindeki artışı açıklayacak bulaşma yolunun bulunamaması ve HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığında, diğer kronik karaciğer hastalığı etyolojilerine göre DM insidansının yüksek bulunmuş olması, HCV' nün diyabetojen olduğunu düşündürmektedir. Diyabetin tedavisi, Hepatit C' nin ilerlemesini de yavaşlatacaktır. Diyabete genetik olarak yatkın olanlarda HCV, diyabet gelişimini tetikleyebilir. HCV' nün neden olduğu steatozun, insülin direncine neden olması ve hücre içindeki yağ birikiminin insülin direncini indüklemesinin diyabet nedeni olabileceği belirtilmektedir. Diyabetes mellitus, NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü ve bağımsız bir göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların da çoğunun diyabetik olduğu bildirilmiştir [65-71].

2.7.2.3. Hepatomegali-hepatosellüler karsinom ve diyabet ilişkisi

Metabolik hastalıklar karaciğerin yapı ve fonksiyonundaki işlev bozukluklarından sorumlu olabilir ve hepatomegaliye (karaciğer büyümesi) yol açabilir. Karaciğer, hepatositlerde glikojen ve/veya lipid birikimine bağlı olarak büyüyebilir. Yağlanma, obezlerde ve diyabetik hastalarda sık karşılaşılan bir bulgu olduğu için hepatomegali oluşumunda diyabetinde etkisi olduğu düşünülmektedir [72].

Hepatosellüler karsinom (HSK), tüm dünyada en sık rastlanan beşinci tümör tipi olup görülme oranı Avrupa ve ABD’ de artış göstermektedir. HSK’ un gelişmesinde en önemli risk faktörünün siroz olduğu belirtilmektedir. Hepatit-C ve Hepatit-B virüsleri, HSK’ un gelişmesine yol açan başlıca etkenler olmasına rağmen, HSK gelişiminde karaciğer hastalığının etyolojisi dışında başka risk faktörlerinin de önemli olduğu bildirilmektedir. HSK ile diyabet arasında bir ilişki olduğu bildirilmişse de, bu ilişki henüz açıklığa kavuşturulmamıştır [73].

2.8. Diyabetin Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkileri

2.8.1. Glikoz

Glikoz insan vücudu için primer bir enerji kaynağıdır. Plazmada belli bir düzeyde sabit tutulması gerekir. Normal kan glikozu 70-110 mg/dl’ dir. Arter kanında venöz kandan biraz daha yüksektir. Bu normal düzeyin sağlanması, çok karmaşık olan üretim ve tüketim yolları arası koordinasyona bağlıdır. Kan glikoz düzeyleri sıkı bir hormon kontrolü altındadır. İnsülin plazmadaki yüksek glikoz düzeyini düşürmeye çalışırken buna karşılık glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, ACTH ve kortizol insüline ters etki yaparlar. Plazmadaki glikozun % 65’ i besinlerle alınan ve barsaklardan emilen glikoz olup, % 30’ u glikoneogenezele aminoasitlerden, laktat ve gliserolden sentezlenirken % 5’ i de glikojenoliz ile karaciğer glikojen depolarından sağlanır. Birçok dokuda glikojeni sentez ve hidrolize edecek enzimler varsa da karaciğer ve böbrekte bulunan glikoz 6 fosfotaz enzimi yardımıyla da dolaşıma glikoz verilebilir. Kan glikozunun tüketimi ise oksidasyonla yıkılım, glikogenez, yağa çevrilip depolanma ve bazı sentezler yoluyla olur. Karaciğerde ve kasta glikojen olarak depolanan glikozun fazlası lipogenez ile yağa çevrilir. Kan glikoz düzeyinin arttığı durumlar; diyabet, yüksek plazma katekolamin düzeyleri, akut pankreatit, merkezi sinir sistemi hastalıkları, bazı ilaçlar olup azaldığı durumlar ise; pankreas hastalıkları, ekstrapankreatik tümörler, karaciğer hastalıkları, fonksiyonel bozukluklar, bazı enzim defektleri, malnütrasyon, alkolizm, oral hipoglisemik ilaç tedavisidir [74-77].

2.8.2. Transaminazlar (AST; EC 2.6.1.1, ALT; EC 2.6.1.2)

α aminoasitlerin α keto asitlere dönüşümünü gerçekleştiren enzimlere transaminazlar denir. Bunlardan klinik önemi olan ve yaygın bir diagnostik kullanımı bulunan iki enzim; ALT (Alanin aminotransferaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz)' dir. Bu iki enzimin doku/plazma oranları son derece yüksektir. Başka bir deyişle en küçük bir hücre harabiyetinde plazmada bariz bir enzim aktivitesi yüksekliği izlenir. AST hücrenin sitozolünde, ALT ise hem sitozol hem de hücre mitokondrilerinde bulunur. Normal bir kişinin ALT aktivitesi 0-45 U/L, AST aktivitesi 0-35 U/L' dir [74,78].

İlk kez 1955 yılında De Ritis ve arkadaşları viral hepatitlerde AST yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Daha sonra Wroblewski ve LaDue diğer birçok karaciğer hastalığında da bu enzimin yüksek olduğunu saptamışlar. Sonraki çalışmalarda da AST yüksekliği ile birlikte ALT yüksekliği de saptanmış bu enzimlerin karaciğer hücre hasarının göstergeleri olduğu düşünülmüştür. Ancak bu enzim testlerindeki yükseklik, birçok karaciğer hastalığında mevcut olup hastalıkların ayırıcı tanısında sınırlı bir değere sahiptir. AST vücutta yaygın olarak sırasıyla kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda azalan miktarlarda bulunmaktadır. ALT ise karaciğerde daha fazla bulunurken böbrek, kalp, iskelet kası, pankreas, dalak, akciğer, eritrosit ve serumda ise daha az oranlarda bulunmaktadır. AST başlıca; miyokart infarktüsü, karaciğer ve kemik hastalıklarının tanısında kullanılır ve organ spesifik bir enzim değildir. Tüm hayvanlarda yumuşak doku nekrozunun spesifik olmayan indikatörüdür olup albümin metabolizmasında da görevlidir. AST ve ALT' nin serumdaki yükselmiş aktiviteleri genellikle klinik pratikte ve sağlık taramalarında karaciğer hastalıklarının belirteci olarak kullanılır. Bu bozukluklar yüksek alkol alımı ve hepatitis virüsü enfeksiyonu olmadan rastlanan, nonalkolik karaciğer yağlanması tanısında önemlidir.

Diyabetli hastalarda serum aminotransferazların yükselmesi sıklıkla gözlenmekte ve bu çoğunlukla karaciğere yağ infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır. Şişmanlıkta da serum aminotransferazlarının özellikle de ALT aktivitesinin yükseldiği bilinmektedir. Serum aminotransferaz düzeylerindeki artışlar hepatosit hasarının en hassas göstergeleri olup hepatosellüler hastalıkların ortaya çıkarılmasında önemli testlerdir. Her iki enzim de intrasellüler enzimler olup oldukça yüksek miktarlarda hepatositlerde bulunmaktadır. Bu nedenle serum düzeylerindeki artış, karaciğer hücre hasarına işaret etmektedir. Ancak membran geçirgenliğindeki artış bile yükselmelere yol açtığı için, hepatosit yıkımı ile serum aminotransferaz düzeyleri arasında tam bir paralellik bulunmamaktadır. Serum aminotransferaz düzeylerini yükselten başlıca hepatosellüler nedenler arasında kronik Hepatit B ve C, alkole

bağlı karaciğer hasarı, yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit, ve metabolik karaciğer hastalıkları yer almaktadır. Yakın zamanda karaciğer dışı neden olarak çöliak hastalığının da kronik aminotransferaz yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir [14,74-83].

2.8.3. Alkalen fosfataz (ALP; EC 3.1.3.1)

ALP; bazik pH' da organik fosfat esterlerinin hidrolizini katalize eden bir enzimdir. Hücre membranında lokalize olup membran transportunda görevlidir. pH 9-10' da optimum etki gösterir. Hemen her dokuda bulunmasına rağmen, bağırsak epiteli, tübülüs hücreleri, karaciğer, osteoblastlar ve plesanta da çok daha yüksek aktivite gösterir. Bağırsakta lipit transportunda ve kemik kalsifikasyonunda görev yapar. Osteoblastik hücrelerde kemik oluşumu sırasında sentezlenir. Normal erişkin kan dolaşımındaki ALP karaciğer kaynaklıdır. Normal değer aralıkları 1-12 yaş arası 40-630 U/L, 12-14 yaş arası 40-480 U/L, 15 yaş yukarısı 60-275 U/L' dir. 1933 yılında ilk kez Roberts safra kanal obstrüksiyonunda artmış serum alkalen fosfataz aktivitesi saptamış ve ayrıca toksik ve enfeksiyona bağlı sarılıklarda daha hafif düzeyde ALP yüksekliklerinin olduğuna işaret etmiştir. King ve Armstrong' da 1934 yılında serum ALP ölçümü ile ilgili metodunu bulmuş ve 30 King-Armstrong (KA) dan yüksek değerlerin büyük safra kanalı tıkanıklıklarında görüldüğünü öne sürmüştür. Ancak hepatit ve sirozda da 30 KA' dan yüksek değerlerin görülebildiği bu nedenle sarılıkların ayırıcı tanısında fosfataz düzeylerinin değerinin sınırlı olduğu diğer araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur [74,78,83].

Fizyolojik olarak aktif kemik büyümesi olan dönemlerde özellikle süt çocuğu ve pubertede serum alkalen fosfataz aktivitesi yüksek bulunur. Patolojik olarak serum ALP' sindeki artış başlıca; karaciğer, safra yolu ve kemik hastalıklarında görülür. Çok nadir olarak karaciğeri ve kemiği etkileyen malign hastalıklarda da serumdaki düzeyi yükselebilir. Alkalen fosfatazın 3 kata kadar olan yükseklikleri viral hepatit, kronik hepatit ve sirozda görülebilmektedir. Diyabette, hepatoselüler glikojen birikimi sonucu hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde değişiklikler oluşmasının tipik bulguları; orta derece yükselmiş aminotransferaz ve buna her zaman eşlik etmeyen alkalen fosfataz aktivitesidir. Karaciğerin sentez fonksiyonları ise genellikle normaldir. Diyabetli yetişkinlerin % 50' sine yakın bir oranda kısıtlanmış eklem hareketi bulunduğu bildirilmektedir. ALP aktivitesine kemik oluşumu indeksi olarak bakılmaktadır. GGT tayiniyle ALP artışının kemik kaynaklı olup olmadığı anlaşılabilmektedir. GGT, kemik kaynaklı ALP yükselmelerinde normal bulunmaktadır. Bu enzimin yükselmesi durumunda, ALP artışı çok büyük bir olasılıkla karaciğer kaynaklıdır. Dolaşımdaki alkalen fosfataz aktivitesi barsak kökenli olarak gözükmesine karşın, kemik ve karaciğerden salınması da gözardı edilmemelidir. Diyabetik hastalarda ve deneysel olarak insülin yetmezliği

oluşturulan laboratuvar hayvanlarında, kemik ve mineral metabolizmasında değişimler saptandığı bildirilmektedir. Kronik diyabetli ratlarda, serum alkalen fosfataz aktivitesinde önemli oranda artış gözlenmektedir. Birçok laboratuvarıda total serum alkalen fosfataz aktivitesi standart karaciğer fonksiyon testi olarak bilinmesine rağmen karaciğer hastalığı olmadan da alkalen fosfataz değerlerinin yüksekliğine sıkça rastlanıldığı bildirilmektedir [14,80,82-86].

2.8.4. LDH (Laktat dehidrogenaz; EC 1.1.1.27)

LDH; anaerobik glikolizin son enzimi olup pirüvatın laktata dönüşümünü katalize eder. LD, dört polipeptit zincirden oluşmuş bir tetramer yapısındadır. Yapıları farklı beş izoenzimi (LD₁, LD₂, LD₃, LD₄, LD₅) tanımlanmıştır. Erişkinlerde normal değer aralığı 0-450 U/L' dir. Genel olarak vücut hücrelerinin ve sıvılarının hepsinde bulunmakla beraber, özellikle kalp kası, eritrositler, böbrek, iskelet kası, karaciğer ve akciğerde yaygındır. Aktivitesi vücudun tüm hücrelerinde mevcut olup, sadece hücrenin sitoplazmasında sabit kalır. Çeşitli dokularda enzim düzeyleri, serum düzeyine göre çok daha yüksektir. Harap olmuş küçük bir doku hücresinden salınan enzim, önemli derecede serum LDH düzeyini artırır. Karaciğer hastalıklarında LDH aktivitesinde yükselmeler gözlenir. Fakat bu yükselmeler aminotransferaz aktivitelerinde görülen yükselmeler kadar büyük değildir. LDH karaciğer biyokimya panelinde sıklıkla vardır ama karaciğer hastalığı için zayıf bir tanısal spesifitesi vardır. Total serum LDH yüksekliğinin birçok nedeni var iken LDH-5 izoenzimi sadece karaciğer hastalığı, malignite ve kas hastalıklarında yükselmektedir. Ancak LDH izoenzimlerinin ölçümü bile (LDH-5 vb) sınırlı klinik yararlanım sağlamaktadır. LDH seviyelerinde belirgin artış hepatosellüler nekrozda, şok karaciğerinde, kanserde veya hemoliz ile birlikte olan karaciğer hastalıklarında saptanabilmektedir. Akut viral hepatitte LDH yüksekliği, aminotansferaz enzim testlerine göre daha hızlı normale dönmektedir [83,87-90].

2.8.5. GGT (Gama glutamiltransferaz; EC 2.3.2.2)

GGT; bir peptit zincirinin ucundaki glutamil amino asit kalıntısını bir aracıya transfer eden enzimdir. Membranın dış yüzeyine yerleşmiş olup görev yaparken membrandan kopar. Ayrıca peptit ve amino asitleri glutamil formunda hücre içine transfer eder. Erişkinlerde normal değer aralığı 0-55 U/L' dir. Hemen bütün dokularda bulunmasına rağmen kasta bulunmaz. En yüksek aktivitesi böbrek ve karaciğerde görülür. Böbrekte bol miktarda olduğu halde plazmada yükselmez. Serumdaki GGT' nin esas kaynağı karaciğerdir. Karaciğerde hücre harabiyeti olmaksızın, plazmaya geçişi olabilir. Bu durum; ya hücre zarından enzimin dökülmesi şeklinde yada herhangi bir maddenin hücrede enzim sentezini uyarıp, hücrenin fazla miktarda GGT sentezlemesi ve kan dolaşımına vermesi sonucu olabilir [74,78,80].

Tüm hepatobiliyer olayların tanısında diagnostik duyarlılığı en yüksek enzim GGT' dir. İntrahepatik ve posthepatik tıkanmalarda konsantrasyonu normalin 5-10 katına kadar artan GGT; tıkanma sarılığı, kolasisit, kolanjitin belirlenmesinde daha erken ve daha uzun süreli yükseldiği için transaminazlardan daha duyarlıdır. GGT hepatobiliyer hastalıklarda arttığı gibi, miyokard infarktüsü, nöromusküler ve pankreatik hastalıklarda da artar. Etanol ve bazı ilaçlar da GGT' nin sentezini indükler. Karaciğer hastalığı olmasa bile çok aşırı alkol kullanan olguların % 70-80' inde; serumda orta derece artışı görülür. Alkolik karaciğer hastalığında ise GGT artışı fazladır. GGT, karaciğerin yanı sıra, kalp, beyin, böbrek, pankreas, dalak gibi organların hücre membranlarında da bulunduğundan dolayı GGT düzeyinde yükselmeler pankreatik hastalıklar, diyabet, miyokard infarktüsü, böbrek yetersizliği, kronik akciğer hastalığı ve alkolizmde de saptanabilmektedir. GGT seviyelerinin yüksekliği; komplike olmamış diyabetli hastaların % 20' sinde görülebildiği ve yüksekliğin nadiren normalin 3 katını geçtiği bildirilmektedir. Genellikle enzimin kaynağı karaciğerdir ancak karaciğer hastalığını gösterecek diğer klinik ve biyokimyasal kanıtlar nadiren vardır. Diyabetli hastalarda izlenen karaciğer yağlanması da GGT yüksekliğinde en olası neden olarak belirtilmektedir [74,78,80,82,83,84].

2.8.6. Bilirubin

Bilirubin, hem metabolizmasının son ürünüdür ve bu nedenle hemoglobin, myogloblin ve hem içeren enzimlerden kaynaklanabilir. Hergün retikuloendotelyal sistemde yaklaşık 250-300 mg kadar üretilir ve bunun % 80' i yaşanan eritrositlerin yıkımından kaynaklanırken % 20' si ise myogloblin, özellikle solunum zincirindeki sitokromlar ve kemik iliğindeki eritrosit öncülerinden gelir. Dolaşımda direkt ve indirekt bilirubin olmak üzere iki formu bulunur. Bu iki formun toplamına total bilirubin denir. Kanda total ve direkt bilirubin tayin edilir ve total bilirubinden direkt bilirubin çıkarılarak indirekt bilirubin hesaplanır. Eritrosit yıkımının arttığı durumlarda da artan serum bilirubin düzeyi, karaciğer hastalıklarında karaciğerin konjugasyon ve atılım kapasitesini belirlemede kullanılmaktadır. Serum bilirubin düzeyinin % 30' u direkt % 70' i ise indirekt formdadır. Hiperbilirubinemi durumunda serum total bilirubinin % 50' sinden fazlasının direkt olması durumunda direkt hiperbilirubinemi, % 70' ten fazlasının indirekt formda olması durumunda indirekt hiperbilirubinemi sözkonusudur. İndirekt bilirubin plazmada albümine bağlı olarak dolaşmakta, 1 gr albümin 15 mg bilirubini bağlamaktadır. İndirekt bilirubin, Y proteininin (ligandin) görev aldığı bir aktif transport mekanizması ile karaciğer hücresine girmektedir. Açlık ya da karaciğer kan akımının azalması gibi durumlar bilirubinin hücre içine girmesini azaltmaktadır. Normal kişilerin plazmasında 0-1,2 mg/dL kadar bilirubin bulunmaktadır. Bunun 0-0,8 mg/dL kadarı indirekt bilirubin, 0-0,4 mg/dL kadarı ise direkt bilirubin şeklindedir. Yaklaşık 120 gün süren bir yaşam sonunda yaşlı alyuvarlar retikuloendotel

sistem makrofajlarınca yakalanıp hidrolizlenirler. Burada hemoglobin molekülünün globini hidroliz edilirken demir de geri alınır. İndirek bilirubinin arttığı bazı durumlar; yenidoğan fizyolojik sarılığı, direk bilirubinin arttığı durumlar; hepatobiliyer obstrüksiyon ve rotor sendromu, total bilirubinin arttığı durumlar ise karaciğer hastalıklarıdır [74,82,85,86]. Tablo 2.7’ de çalışmamızda ele aldığımız parametrelerin kanda olması gereken düzeyleri, bulundukları dokular ve klinik önemleri görülmektedir [82,83,84,91].

Tablo 2.7: Ele aldığımız parametrelerin bulundukları dokular ve klinik önemleri [82,83,84,91].

Kan	Bulunduğu Dokular	Klinik önemi
Glikoz 70-110 mg/dL	Plazmadaki glikozun % 65'i besinlerle alınıp barsaklardan emilen glikoz olup bunun % 30'u glikoneogenezle aminoasitlerden, laktat ve gliserolden sentezlenirken % 5'i de glikojenoliz ile karaciğer glikojen depolarından sağlanır.	Diyabet, nefrit, hipertiroidi, beyin lezyonları, enfeksiyonlar, gebelik ve üremi tablolarında artar. İnsülinin fazla salındığı durumlarda, hipotiroidide, inatçı kusmalarda, Addison hastalığında, aşırı hepatik hasarda ise azalır.
ALT 0-45 U/L	Karaciğer, böbrek, pankreas dalak, kalp ve iskelet kasında bulunurken, en çok karaciğerde bulunur ve bu doku için spesifikler.	Özellikle karaciğer hastalıklarında daha çok artar.
AST 0 – 35 U/L	Karaciğer, böbrek, pankreas eritrositler, dalak, akciğer, kalp ve iskelet kasında bulunur.	Miyokart infarktüsünde, iskelet-kas ve karaciğer hastalıklarında artar.
ALP Yetişkin:60-275 U/L	Karaciğer, kemik, plasenta, bağırsak, böbrek, ve lökositlerde bulunmasına karşın, % 80'den fazlası karaciğer ve kemik kaynaklıdır.	Kemiğin osteoblastik aktivitesindeki artışı yansıtan durumlarda, paratiroid hormonun aşırı salgılanmasında, karaciğer ve kemik hastalıkları ile raşitizmde artar.
LDH 0-450 U/L	Vücut hücrelerinin ve sıvılarının hepsinde bulunmakla beraber, özellikle kalp kası, eritrositler, böbrek, iskelet kası, karaciğer ve akciğerde yaygındır.	Tedavi edilmeyen pernisiyoz anemide, miyokart ve akciğer infarktüsünde, karaciğer hastalığında artar.
GGT 0-55 U/L	Hepatositten koledok kanalına, pankreas asinüsleri ve duktullerine kadar tüm hepatobiliyer ağaçta bulunabilir. En fazla ince safra kanal epitelleri içindedir.	Kolestaz, hepatosellüler hastalıklarda, alkol alındığında, safra yolları hastalıklarında, akut viral hepatit, kronik hepatit veya sirozda, diyabette artar. İntrahepatik biliyer tıkanıklıklarda, primer yada sekonder hepatik malignitelerde 10-20 kat arttığı görülebilir.
Bilirubinler T.Bil:0-1,2 mg/dL D.Bil:0-0,4 mg/dL İ.Bil:0-0,8mg/dL	Hergün retiküloendotelial sistemde yaklaşık 250-300 mg kadar üretilir ve bunun % 80'i yaşlanan eritrositlerin yıkımından kaynaklanırken % 20'si ise myoglobin, özellikle solunum zincirindeki sitokromlar ve kemik iliğindeki eritrosit öncülerinden gelir.	İndirek bilirubin; yenidoğan fizyolojik sarılığı, direk bilirubin; hepatobiliyer obstrüksiyon ve rotor sendromu, total bilirubin ise; karaciğer hastalıkları durumunda artış gösterir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Çalışmamıza aldığımız vakalar Bursa ili Orhangazi ilçesinde yaşayan yaşları 50-80 arasında değişen 36'sı bayan toplam 60 diyabet hastası ile ($67,96 \pm 10,07$) yine aynı yaş grubuna uygun, alkol kullanmayan ve başka bir hastalığı olmadığı bilinen 13'ü bayan toplam 31 kişi ($67,35 \pm 10,42$) oluşturdu.

Yaptığımız ön görüşmelerden sonra araştırmamıza dahil ettiğimiz hasta ve kontrol grubumuza ait vakaların kan örnekleri 10-12 saat açlığı takiben 08-10 saatleri arasında Orhangazi Devlet Hastanesi Rutin biyokimya laboratuvarı kan alma ünitesinde alındı. Kan örnekleri alınan hastaların uygun pozisyonda, sessiz bir odada strese sokmadan, staz meydana gelmemesine özen gösterilerek ve hemoliz oluşturmada kübital venden bir girişte vakumlu tüplerle 5 ml olacak şekilde gerçekleştirildi. Kendi halinde pıhtılaşmaya terk edilen kan örneklerimiz 3000 rpm' de 3-4 dakika santrifüj edilerek serumlar tüplere dikkatle ayrıldı.

3.1.1 Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

- Vacutainer kan alma tüpleri, TM
- Pamuk
- Etil alkol: Merck / Almanya
- Santrifüj markası: Nüve NF 800 / Türkiye.
- Otomatik pipetler: Biohit İsolab / Almanya
- Otoanalizör: Konelab 60İ / Avusturya.

3.2 Metot

Bütün analizlerimiz rutin biyokimya teknikleri ile Konelab 60İ (DIALAB GmbH, Wiener Neudorf, Austria) marka otoanizörde hemen gerçekleştirildi.

3.3. İstatistiki Analiz

Bulgularımıza ait sonuçlarımız “GraphPad Prizm 3.03” ve “KaleidaGraph 4.03” programları kullanılarak bilgisayar ortamında t testi ve korelasyon değerleri hesaplanarak grafikleri çizildi.

4. BULGULAR

Oluşturduğumuz hasta ve kontrol gruplarındaki deneklerden alınan kan örneklerinden çalışma parametrelerimiz tayin edildi. Çalışmamıza alınan vakaların dağılımı Tablo 4.1’de, hastalarımıza yaptığımız anket soruları Ek-1’de, hasta grubumuza ait toplu sonuçlar Ek-2’de, kontrol grubumuza ait toplu sonuçlar ise Ek-3’te, görülmektedir.

Tablo 4.1: Çalışmamıza Aldığımız Vakalarımızın Yaş ve Cinsiyete göre dağılımı.

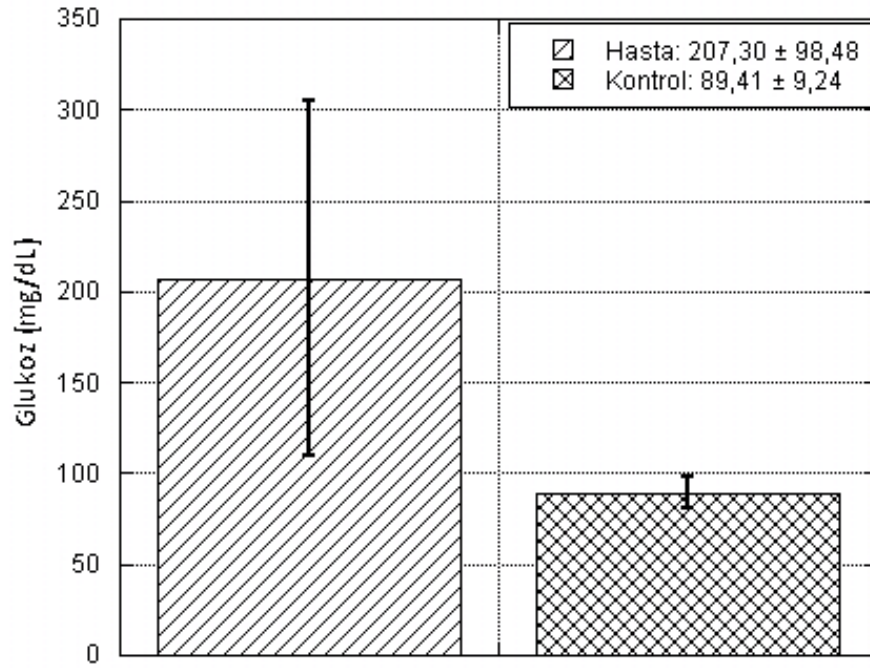
	Hasta		Sağlıklı	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
n	36	24	13	18
Yaş ortalaması	68,11 ± 9,99	67,75 ± 10,39	65,53 ± 11,69	68,66 ± 9,53
Σ Yaş ortalaması	67,96 ± 10,07		67,35 ± 10,42	

Belli bir analiz sonucunun iki grup arasındaki farkının istatistiki olarak önemli olup olmadığını tespit etmek amacıyla bilgisayar ortamında Graph Pad Prizm 3.03 programı ve “KaleidaGraph 4.03” kullanılarak t testi ve p önemlilik dereceleri belirlendi.

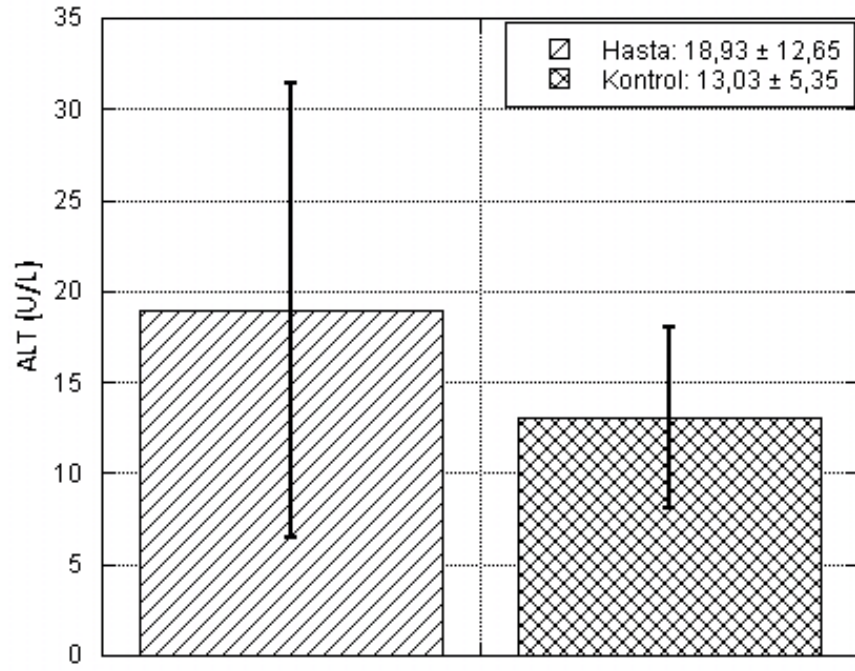
Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol gruplarımızın Glikoz, ALT, AST, ALP, LDH, GGT, Total Bilirubin ve Direk Bilirubin değerlerinin istatistikî yönden sonuçları.

Parametre	Grup	n	X	SD	SH	t	P
Glukoz mg/dL	Diyabet	60	207,3	98,48	12,71	6,6	p < 0,0001
	Kontrol	31	89,41	9,24	1,66		
ALT. U/L	Diyabet	60	18,93	12,64	1,63	2,4	p < 0,01
	Kontrol	31	13,03	5,35	0,96		
AST U/L	Diyabet	60	21,06	10,86	1,40	2,2	p < 0,02
	Kontrol	31	15,93	8,48	1,52		
ALP U/L	Diyabet	60	284,71	99,65	12,86	3,5	p < 0,0005
	Kontrol	31	213,41	68,51	12,30		
LDH U/L	Diyabet	60	387,25	178,22	23,00	3,2	p < 0,001
	Kontrol	31	280,19	67,89	12,19		
GGT U/L	Diyabet	60	29,86	16,88	2,18	2,1	p < 0,03
	Kontrol	31	22,35	12,49	2,24		
T.Bilirubin mg/dL	Diyabet	60	0,81	0,38	0,049	1,6	p > 0,09
	Kontrol	31	0,68	0,29	0,052		
D.Bilirubin mg/dL	Diyabet	60	0,32	0,20	0,025	1,7	p > 0,07
	Kontrol	31	0,24	0,16	0,028		

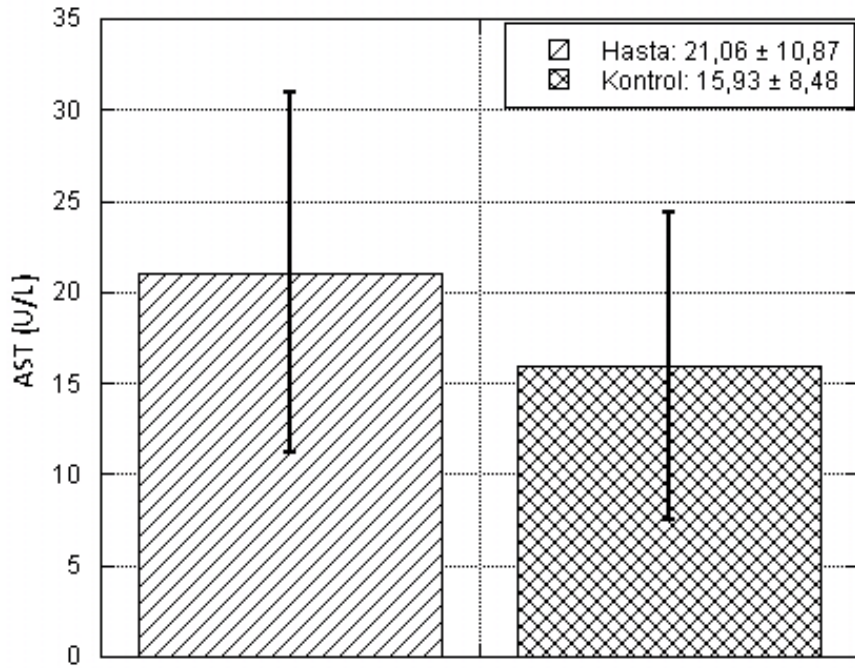
Her iki grubumuza ait glukoz seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.1’ de, ALT seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.2’ de, AST seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.3’ te, ALP seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.4’ te, LDH seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.5’ te, GGT seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.6’ da ve Total bilirubin seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.7’ de, Direkt bilirubin seviyelerini gösteren diyagram şekil 4.8’ de görülmektedir.



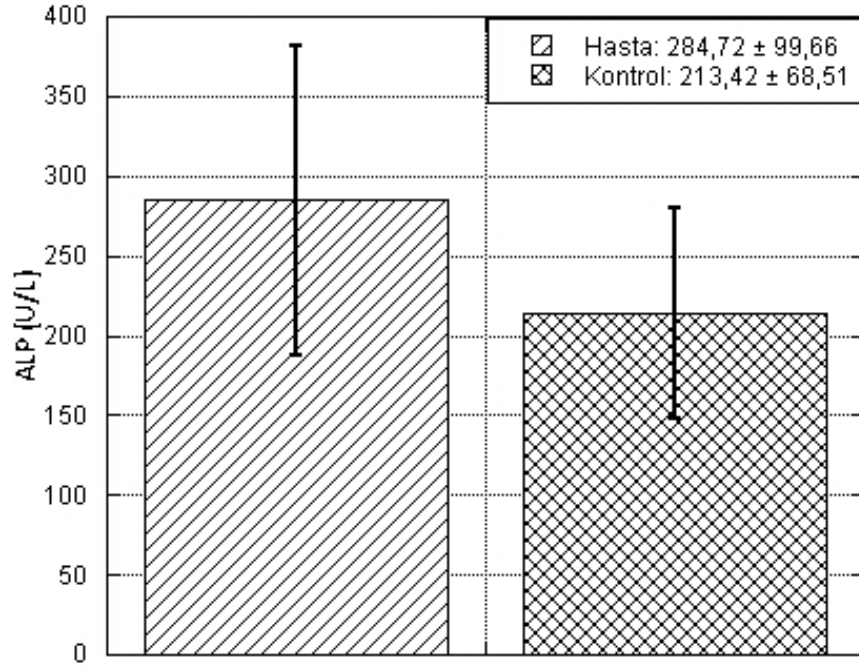
Şekil 4.1: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın Glukoz Seviyelerini Gösteren Diyagram



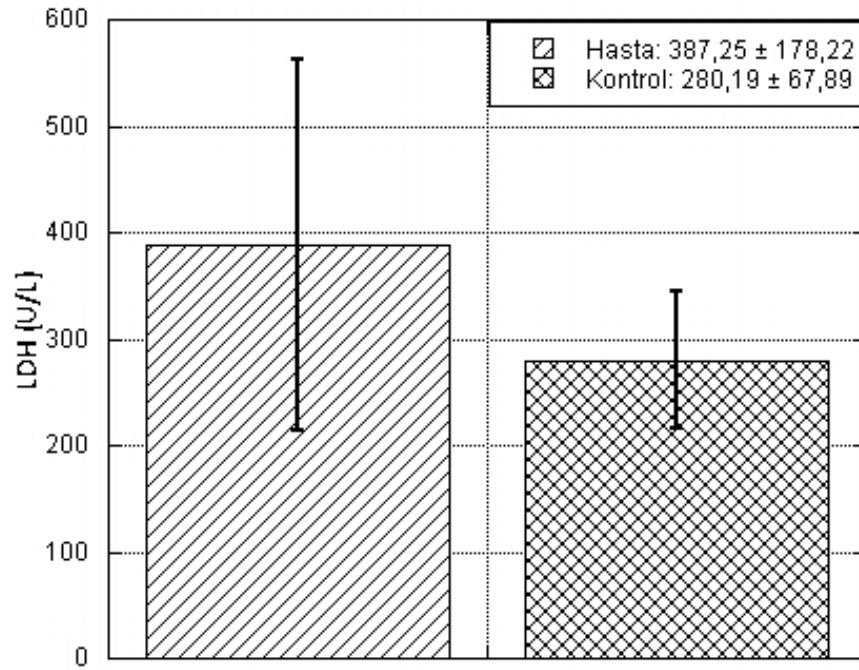
Şekil 4.2: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın ALT Seviyelerini Gösteren Diyagram



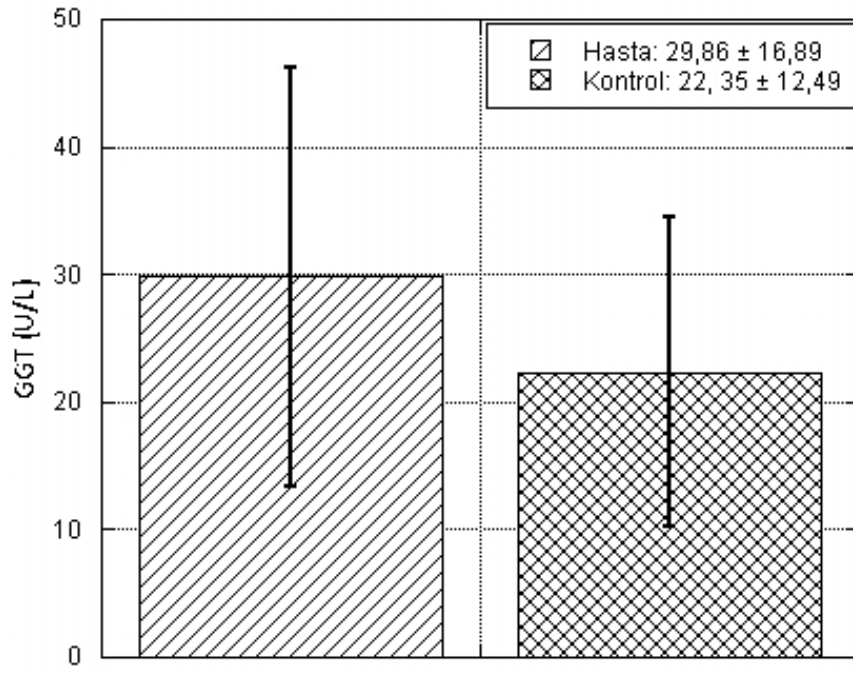
Şekil 4.3: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın AST Seviyelerini Gösteren Diyagram



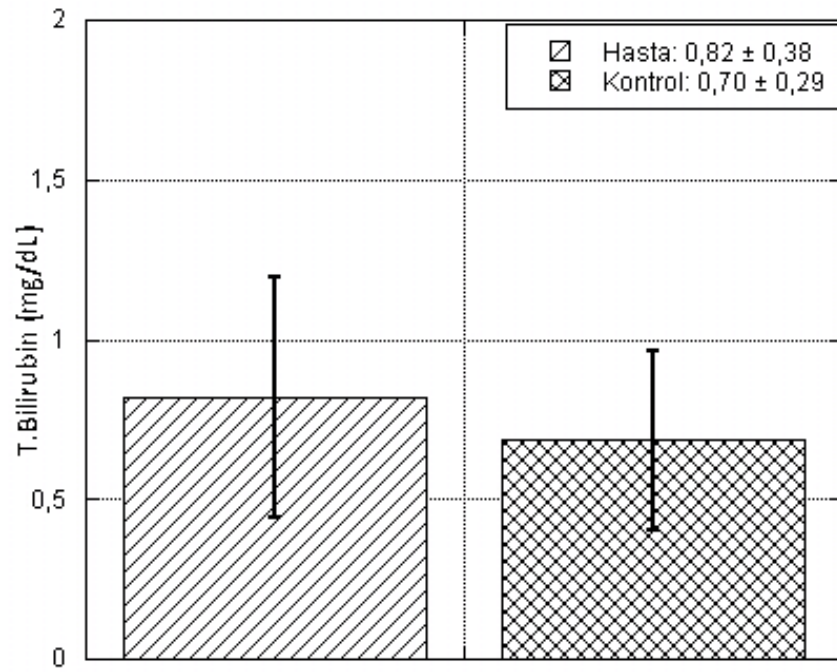
Şekil 4.4: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın ALP Seviyelerini Gösteren Diyagram



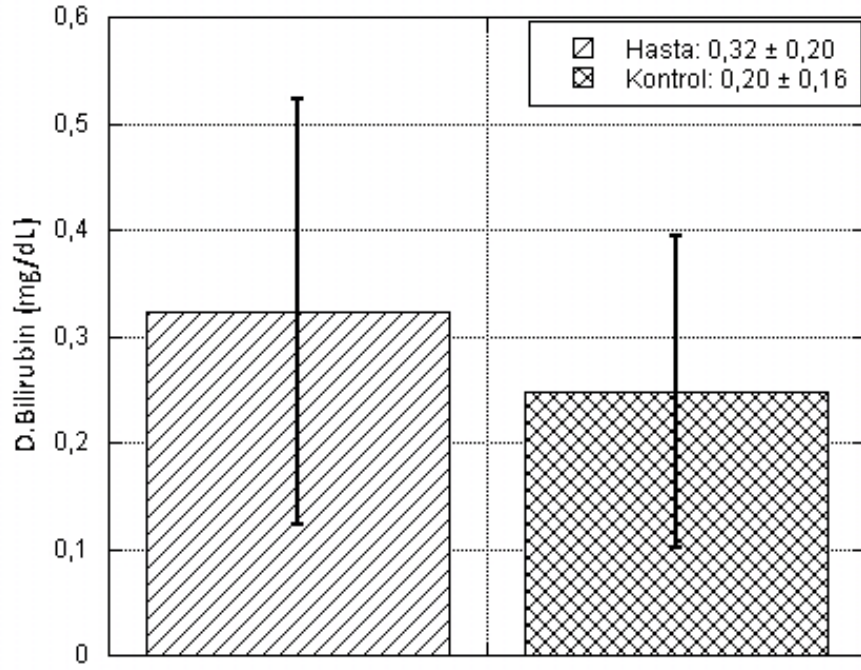
Şekil 4.5: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın LDH Seviyelerini Gösteren Diyagram



Şekil 4.6: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın GGT Seviyelerini Gösteren Diyagram



Şekil 4.7: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın T.Bilirubin Seviyelerini Gösteren Diyagram



Şekil 4.8: Hasta ve Kontrol Gruplarımızın D.Bilirubin Seviyelerini Gösteren Diyagram

Hasta grubumuzda yaptığımız korelasyon analizinde ise istatistiki açıdan herhangi bir önemlilik tespit edilemedi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsülinin tamamen veya kısmen eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri ile karakterize bir hastalık olan diyabetin insidansı ve prevalansında, insanların yaşam sürelerinin uzaması, fiziksel aktivitelerinin azalması ve obezitenin artması ile ciddi anlamda artma olmuştur. Vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlar, fonksiyon kusurları ve yetersizlikleri ile seyreden diyabetin yağlı karaciğere yol açan en önemli etyolojik faktörlerden birisi olduğu belirtilmektedir. Diyabetik hastaların karaciğer biyopsisinde genellikle mevcut olan bulgular; artmış glikojen depolanması, yağ infiltrasyonu ve intrasellüler hiyalen depolanması olup nadiren sirotik değişikliklerde saptanırken bu histopatolojik bulgular diyabetteki metabolik düzensizliğe bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastaların % 20' sinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandığı, uzun süreli ve iyi regüle olmayan diyabetlilerde çoğunlukla gözlenen karaciğer komplikasyonunun hepatosteatoz olduğu bildirilirken, Tip 2 Diyabet ile birlikte obezite ve hiperlipideminin de sık görüldüğü ve bu durumun yağlı karaciğer vakalarının görülme olasılığını artıran bir durum olduğu belirtilmektedir [55,66].

Diyabet ile alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı arasında güçlü bir ilişki olduğu ve tanı anında alkol dışı steatohepatitli olguların % 30' undan fazlasında şeker hastalığı tespit edildiği belirtilirken, diyabetiklerde steatohepatit riskinin 2.6 kat arttığı ileri sürülmektedir. Diyabetin alkole bağlı olmayan steatohepatitlilerde karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir gösterge olduğu ve şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğunun diyabetik olduğu bildirilmektedir [16].

Doğal seyrini histolojik özelliklerin belirlediği alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığının gelişiminde siroz, portal hipertansiyon ve karaciğer yetersizliğinin de görülebileceği belirtilmektedir. AST ve ALT seviyelerinden sadece birinde veya her ikisinde yükselme, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında en yaygın labaratuvar bulgusu olup AST düzeyinin, ALT düzeyine oranının genellikle 1' in altında olduğu, fakat fibrozis ilerledikçe bu oranın artıp, sirotik nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında tanısız kesinliğini kaybettiği bildirilirken, ALP ve GGT yüksekliğinin % 50' den az vakada görüldüğü ve serum bilirubin düzeylerinin sirotik olmayan olgularda genellikle normal bulunduğu, direkt bilirubin değerlerinde ise nadiren artış tespit edildiği ileri sürülmektedir [55].

Çalışmamızda hasta grubunda, kontrol grubumuza göre sırasıyla: AKŞ; ($p < 0,0001$), ALP ve LDH ($p < 0,005$), ALT, AST ve GGT; ($p < 0,05$) düzeyleri istatistiki açıdan önemli derecede yüksek bulunurken, Total bilirubin ve Direkt bilirubin düzeylerinde ise kontrol grubumuza göre artış olmakla birlikte istatistiki açıdan bir önemlilik ($p > 0,05$) tespit

edilemediği görüldü. Bizim sonuçlarımızla birçok çalışmanın sonuçları uyumluluk göstermektedir [14,92,93,94,95].

Yapmış olduğumuz literatür çalışmasında, Tip 2 diyabet ile hepatosteatoz sıklığı arasındaki ilişki araştırılmış buna göre; bazı araştırmacılar hasta gruplarının % 15' inde ALT ve/veya AST değerlerini yüksek bulduklarını söylerken [15], başka bir çalışmada ise hepatosteatoz olan deneklerin % 6,8' inde AST, % 8,1' inde ALT, % 4,1' inde ALP ve % 5,4' ünde ise GGT düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Ersöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise deneklerin % 14,6' sında ALT ve/veya AST, % 15,8' inde GGT ve % 17,1' inde ALP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan yüksek olduğunu iddia ederlerken, Çarlıoğlu ve arkadaşları ise kontrol grubuna göre bir yükseklik tespit etmelerine rağmen istatistiki açıdan bir önemlilik tespit etmediklerini bildirmişlerdir [50,61,81].

Karaciğer fonksiyon testlerinden Total bilirubin ve Direkt bilirubin sonuçlarımızda ise kontrol grubumuza göre hafif bir yükselme görülüp istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilemedi. Bizim bu bulgularımız da literatür ile uyum içerisindedir [61,81].

LDH değerlerimizde istatistiki açıdan önemli oranda yüksek olmakla birlikte yapmış olduğumuz literatür çalışmasında bu parametre ile ilgili bir yayına rastlayamadık.

Bazı araştırmacılar diyabet ile siroz arasında bir korelasyon tespit ettiklerini, bazıları ise Hepatit C' li şeker hastalarında karaciğer fonksiyon testlerini yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar Siroz' un gelişiminde, kontrol edilemeyen diyabetin katkısının olabileceğini yine Hepatit C ile Siroz' un, diyabetin sebebi mi sonucu mu olduğu konusunun tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir [66,68,73].

Yapmış olduğumuz korelasyon hesaplamasında ise hasta grubumuza ait hiçbir parametremiz arasında istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilememiştir.

Sonuç olarak; diyabet multisistemik bir hastalık olup, birçok hastalıkla birlikte hepatobiliyer sistemde de önemli organik bozukluklara yol açabilmektedir. Toplumların modern yaşam biçimi ile birlikte, hareketsizlik ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörler diyabetin gelişmesinde etkili olmaktadır. Günümüzde doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek ve ayaküstü beslenme tarzının benimsenmesi diyabetin görülme oranında hızlı bir artışa yol açmıştır. Yapılan çalışmalar yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz ile Tip 2 diyabet riskinin yarı yarıya indirildiğini göstermiştir. Bu önlemlerin, karaciğer yağlanması ve karaciğer enzim düzeylerinin düzeltilmesi için de geçerli olduğu belirtilmektedir.

Diyabette tedavi esaslarının ise; eğitim, beslenme düzeni, egzersiz ve ilaç tedavisi olduğunu söyleyebiliriz. Bu esasların uygulanabilmesi hasta-hekim işbirliğinin sağlanmasıyla mümkündür.

Tüm sistemi etkileyen bir hastalık olan diyabet kontrol altına alındığında korkulacak bir hastalık olmayıp, hastaların normal bireyler gibi hayatına devam edebileceğini söyleyebiliriz. Buna göre:

- Ailede şeker hastası varsa, 30' lu yaşlardan sonra zaman zaman kan şeker düzeyleri kontrol edilmeli,
- Kolesterol ve Trigliserit düzeyleri yüksek ve obez bireylerin kontrolleri daha sık yapılmalı,
- Diyabet tanısını takiben hastalar bir diyabet merkezine sevk edilmeli,
- Hastaların glisemi kontrolünün sağlanması ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinin ve karaciğer yağlanması gelişiminin takibi yapılmalı,
- Yapmış olduğumuz bu çalışmanın cinsiyet, bölgesel farklılık, ekonomik düzey, diyabet süresi ve diyabetle birlikte seyreden hastalıklarının olup olmadığı sınıflamasının da yapılarak daha büyük bir popülasyonda yapılmasının uygun olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Toprak, H., 2006, Tip II diyabetli hastalarda karotis ve brakiyal arterlerdeki aterosklerozun ve buna etki eden faktörlerin ve karaciğerdeki yağlanmanın bu hastalardaki ateroskleroz üzerine etkisinin B-mod ve renkli doppler us ile değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, 61 s.
- [2] Bağrıaçık, N., 1997, Diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı”, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu, 18-19 Aralık, 9-18.
- [3] Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., 2005, Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum, Fırat Tıp Dergisi, 10(3): 117-122
- [4] Nural, N., Hindistan, S., Gürsoy, A. A., Bayrak, N., 2009, Bir sağlık ocağına başvuran Tip 2 Diabetes mellitus tanılı hastaların epidemiyolojik özellikleri ve prognozu, TAF Prev Med Bull, 8(4):297-306
- [5] Türkmen, F., Akkuş, İ., Büyükbaş, S., Çığır, A., 1990, Diabetes mellitus'da biyokimyasal değişiklikler ve komplikasyonlar, Türkiye Klinikleri Cilt 10, Sayı 1.
- [6] Çiğremiş, Y., Köse, M., Özügürlü, F., Türköz, Y., Eğri, M., 2003, Tip II Diabetes mellituslu hastaların eritrosit içi Cu, Zn-SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim düzeylerinin araştırılması”, G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi, 16 (2) : 239-244
- [7] Memişoğulları, R., 2005, Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 3: 30-39
- [8] Karataş, F., Karatepe, M., Üstündağ, B., 2000, Tip II diabetes mellitus’lu hastaların serumunda vitamin a ve e miktarlarının yüksek performanslı sıvı kromatografisi (hplc) ile tayini, T Klin Tıp Bilimleri, 20:66-72
- [9] Kartal, A., Çağırğan, M. G., Tıgılı, H., Güngör, Y., Karakuş, N., Gelen, M., 2008, Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler, Araştırma/Research Article TAF Prev Med Bull, 7(3):223-230
- [10] Türkoğlu, S., Abacı, A., Diyabetik hastalarda aspirin, Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Özel sayı 2; 5-8
- [11] Memişoğulları, R., Yüksel, H., Coşkun, A., Şahin, İ. E., Yavuz, Ö., 2007, Renal fonksiyonları normal tip 2 diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeyleri, Turk J Biochem, 32 (2) ; 72 –75
- [12] Özkan, Y., Çolak, R., Koca, S. S., Dağ, S., Kan, E., Sırma, N., 2008, Diyabet ve hiperlipidemi: tedavide ne kadar başarılıyız?, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 22 (2): 97-100

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [13] Özkan, Y., Koca, S. S., Mengüçük, E., Gençer, V., Dönder E., 2004, Rosiglitazonun metformin kullanan tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda serum homosistein ve leptin düzeylerine etkileri, Fırat Tıp Dergisi, 9(3): 86-90
- [14] Kafa, B., 2006, Streptozotocin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda karaciğer enzimleri ve serum proteinlerindeki elektroforetik değişiklikler, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü VBY-YL-2006-001, 65 s.
- [15] Gökalp, D., Kılınç, İ., Akın, D., 2007, Tip 2 diyabetik hastalarda hepatosteatoz görülme sıklığı, Dicle Tıp Dergisi, Cilt: 34, Sayı: 3, 199-202
- [16] Vural, Ö., 2008, Hepatosteatoz tanısı konan olgularda biyokimyasal değişiklikler ve tiroid fonksiyon testlerinin ilişkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık tezi, İstanbul, 1-2, 10-12
- [17] Gök, E., 2006, Normal alanin aminotransferaz düzeyli nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında insülin direnci ve metabolik sendrom, uzmanlık tezi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 56 s.
- [18] Aladağ, N. B., 2008, Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda mikroalbuminüri ve serum ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 70 s.
- [19] Bilgin, S., 2007, Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik nefropatinin saptanması, Uzmanlık tezi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, 2-3
- [20] Kılıçdağı, T., 2008, Diabetes mellitusta metabolik parametreler ve maküla ödemi üzerine olan etkilerinin irdelenmesi, Uzmanlık Tezi Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, 85 s
- [21] Güner, A., 2005, Diabetik hastaların diabetik ayak ile ilgili bilgi ve tutumlarının irdelenmesi ve HbA1C'nin diabetik ayak ile ilişkisi", Uzmanlık Tezi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, 82 s.
- [22] Reşitoğlu, E., 2007, Tip 2 diabetes mellitusta serum VEGF düzeyleri ile kan basıncı, albüminüri, sitokinler ve serum kreatinin arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 72 s.
- [23] Yolbaş, S., 2007, Yeni tanı Tip 2 diabetes mellitus hastalarında rosiglitazonun inflamasyon belirteçleri ve insülin direnci üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 97 s.
- [24] Sever, Ö.N., 2006, Koroner arter hastalığı olan olgularda insülin direnci ve bozulmuş/diyabetik glukoz toleransı sıklığının sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, iç Hastalıkları Kliniği, 94 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [25] Yalçın, S.G., 2004, Yeni tespit tip 2 diabetes mellituslu hastalarda pankreas beta hücre rezervinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 66 s.
- [26] Karayalçın, F.C., 2007, Unilateral diyabetik ayak ülseri gelişiminde polinöropatinin etkisi , Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı, 77 s.
- [27] Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, 2008, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 3. Baskı, 142 s.
- [28] Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Görev Grubu, 2007, Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Kılavuz, European Heart Journal 28, 88-136
- [29] Özenen, D.Ö., Karataş, M.Ö., Sandallı, N., 2007, Tip 1 diabetli çocuklarda oral değişiklikler, Cumhuriyet Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi, Cilt: 10 Sayı: 1.
- [30] Tahmiscioğlu, G., 2008, Birinci basamak sağlık kuruluşunda takip edilen tip 2 diabetes mellituslu hastaların glisemik kontrollerinin, lipid profillerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 137 s.
- [31] Dal, K., İçağasıoğlu, S., Candan, F., Erselcan, T., Korkmaz, S., Kılıçlı, M. F., 2006, Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hemosistein düzeylerinin mikroalbuminüri ve retinopati üzerine etkisi, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 26: 617-622
- [32] Kurt, M., Atmaca, A., Gürlek, A., 2004, Diyabetik nefropati, Hacettepe Tıp Dergisi, 35:12-17
- [33] Okutur, S. K., Bes, C., Erkal, A. Y., Erol, G., Borlu, F., 2008, Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin rezistansı ve mikroalbuminüri üzerine etkisi, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 9(1) : 23-30
- [34] Dellal F. D., 2006, Diyabetik hastalarda sessiz miyokardiyal iskemi sıklığının saptanmasında egzersiz elektrokardiyogram ve talyumlu myokard perfüzyon sintigrafisinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 6. İç Hastalıkları Kliniği, 111 s.
- [35] Atamer, Y., Atamer, A., 2002, Lipoprotein (a) [lp(a)], apolipoproteinler ve tip 2 diabetes mellitus, Dicle Tıp Dergisi (Journal Of Medical School) C:29 S:3
- [36] Gürbilek, M., Dağlar, C., Aköz, M., Topçu, C., 2004, Diabetes mellitus'lu hastalarda hastalık süresinin eritrosit membranı NA+/K+-ATPaz enzim aktivitesi, lipid peroksidasyonu ve dheas, glukoz, lipid düzeyleri üzerine etkisi, Türk Biyokimya Dergisi, , 29 (3); 237-242

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [37] Kayacı, M., Topcu, S., Dökmetaş, H. S., Şencan, M., Ataseven, H., Yüksel, O., 2002, Tip 2 diabetes mellitus'lu ve hiperkolesterolemili hastalarda fluvastatinin lipidler, fibrinojen ve trombosit agregasyonu üzerine etkileri, C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 24 (1): 21-26
- [38] Büyükbeşe, M. A., Güler, F. İ., Çetinkaya, A., Güven, A., Kılınç, M., 2002, Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda lipoprotein (a) düzeyleri, T. Klin J Cardiol, 15: 181-184
- [39] Serdar, Z., Sarandöl, E., Dirican, M., Yeşilbursa, D., Serdar, A., Tokullugil, A., 2001, Koroner arter hastalığı gelişen tip 2 diabetik olgularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemleri, T Klin J Cardiol, 14: 301-309
- [40] Aylı, M., Tüfekçioğlu, O., Ensari, C., Erbaş, S., Aylı, D., Sabah, İ., 2000, Hipertansif tip 2 diyabetli hastalarda losartanın kan basıncı ve mikroalbuminüri üzerine etkisi, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal Of The Turkish Nephrology Association 10 (1) : 53-56
- [41] Araz, M., Çelen, Z., Özbay, E., Okan, V., Sezer, A., 2000, Tip 2 Diabetik hastalarda glomerüler filtrasyon hızı değişiklikleri ve ilişkili faktörler, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of The Turkish Nephrology Association, 2: 106-109
- [42] Üstündağ, A., 2007, Diyabetik nefropati gelişimine aldosteron blokajının etkileri, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 100 s.
- [43] Çelik, E., 2005, Diyabetik retinopatili hastalarda klinik anlamlı maküla ödemi üzerine etkili risk faktörleri, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, 49 s.
- [44] Kutlu, Ç., 2007, Diyabetik nefropatisi olan hastalarda proteinüri seviyeleri ile karotis intima media kalınlıkları arasındaki ilişkinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 66 s.
- [45] Ersoy, U., 2008, Tip 2 diyabetli hastalarda kan şekeri düzeyi ile qt parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, 53 s.
- [46] Özdoğan, E., 2007, Tip 2 diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin HbA_{1c} ve obezite ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 85 s.
- [47] Uygun, A., Polat, Z., 2009, Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar, Güncel Gastroenteroloji 13/4 : 211-224
- [48] Özkaya, M., Demirbaş, B., Çulha, C., Altunkeser, A., Çakal, E., Serter, A. R., Aral, Y., 2003, Tip 2 diabetes mellitus ve hepatosteatoz, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, (2):76-79

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [49] Güler, Ş.Ş., 2004, Nonalkolik steatohepatit tanısı konan yeni tespit tip 2 diyabetlilerde roziglitazon tedavisinin insülin direnci parametrelerine ve karaciğer fonksiyon testlerine etkisinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Dahiliye Kliniği, 81 s.
- [50] Araz, M., Şirikçi, A., Demirci, F., Okan, V., Bayram, M., 2000, Tip II diabetes mellituslu olgularda hepatosteatoz sıklığı ve ilişkili faktörler, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi, 11:21-24
- [51] Tuna, S., Kalkan, İ., 2004, Hepatosteatozlu nonalkolik nondiyabetik fazla kilolu kadınlarda gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, Cilt:5, Sayı:4
- [52] Satman, İ., Kocabay, G., 2006, Diyabet ve karaciğer yağlanması, Türkiye klinikleri J Med Sci, 26:176-178
- [53] Altunkeser, A., Kacar, M., Demirbaş, B., Özkaya, M., Koçalı, S., Bağcı, M., Koşar, U., 2004, Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda safrakesesi taşı ve hepatosteatoz sıklığı, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi, 15: 38-44
- [54] İlk, B., 2006, Normal glikoz toleranslı obezlerde hepatosteatoz ve insülin direnci arasındaki ilişki, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Dahiliye Kliniği, 46 s.
- [55] Hacıoğlu, B. 2006, Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda andropometrik ölçümler ile hepatosteatoz ilişkisinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği, 77 s.
- [56] Aydın, A., 2004, Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı saptanan olgularda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 65 s.
- [57] Torlak, O.A., 2005, Ratlarda nonalkolik yağlı karaciğerde rezeksiyon sonrası metforminin karaciğer rejenerasyonuna etkisi (deneysel çalışma), Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği, 60 s.
- [58] Altındal, M., 2008, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yağlanma derecesinin metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği, 53 s.
- [59] Sonsuz, A., 2004, Yağlı karaciğer hastalığı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 38 • Mart; s. 171-180
- [60] Gündüz, E., 2009, Alkol dışı karaciğer yağlanması tespit edilen hastalarda etiyolojik faktörlerin araştırılması, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 70 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [61] Çarlıoğlu, A., Işık, A., Türkay, C., Uz, E., Eraslan, E., 2007, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan olgularımızın klinik özellikleri, Yeni Tıp Dergisi/ 01-10 Cilt: 24 Sayı: 4
- [62] Gücin, Z., Geçer, M.Ö., 2005, Nonalkolik steatohepatitler (27 olguda histolojik özellikler, grade ve stage değerlendirilmesi), İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Kategori: cilt:5 sayı:4
- [63] Çelebi, S., Ataseven, H., Mengüçük, E., Deveci, S.E., Açık, Y., Bahçecioğlu, İ.H., 2006, Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 5 (1): 41-46
- [64] Bektaş, A., Beyler, A.R., 1998, Nonalkolik steatohepatitte ursodeoksikolik asit tedavisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 51, Sayı 4, 197-201
- [65] Lingvay, İ., Raskin, P., Szczepaniak, L.S., 2007, Tip 2 diyabetli hastalarda insülin-metformin kombinasyonunun hepatik steatoz üzerine etkisi, Journal of Diabetes and its Complications Türkçe baskı 3 189-195
- [66] Demir, M., Dede, F., Kös, M., Budakoğlu, B., Akkorlu, S., Eskioğlu, E., 2004, Diyabetik hastalarda hcv seropozitifliği ve hepatit belirleyicilerin yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisi, T Klin Gastroenterohepatoloji, 15:31-37
- [67] Noto, H., Raskin, P., 2006, Hepatit C enfeksiyonu ve diyabet, Journal of Diabetes and Its Complications 2 Türkçe baskı Cilt 2 Sayı 2 96-105
- [68] Kahraman, H., Özyılkan, E., Günaydın, M., Kesim, G., Dabak, Ş., Tanyeri, F., 1997, Diyabetik hastalarda hepatit c virüsü antikoru prevalansı, Klinik Derg Cilt 10, Sayı: 21, 83-86
- [69] Şaşmaz, İ., Hepatosplenomegalili çocuğa yaklaşım, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Hematolojisi BD, 12 s.
- [70] Duman, D.G., Tözün, N., 2004, Nonalkolik yağlı karaciğer: karaciğerin en sık görülen hastalığı, Türk Aile Hek Derg; 8(1): 9-13
- [71] Adik, A., 2006, Nonalkolik karaciğer yağlanması statin tedavisinin karaciğer enzim profili üzerine olan etkileri, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 81 s.
- [72] Marrero, J.A., 2006, Hepatosellüler karsinom, Current Opinion in Gastroenterology Türkçe Baskı Cilt 1, Sayı 3, 153-159
- [73] Erkal, T., 2008, Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının siroz panelindeki yeri nedir? Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, 68 s.
- [74] Bakan, E., 2001, Klinik biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum, 12, 172, 164-166, 186, 259, 219 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [75] Kolancı, Ç., 2003, Biyokimya ve klinik biyokimya, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 182-183, 241-242, 261-262, 276 s.
- [76] Yenigün, M., Akalın, G., Altuntaş, Y., Satman, İ., Yılmaz, T., Karşıdağ, K., 2001, Her yönüyle diabetes mellitus, Nobel Tıp Kitapevi, 2.Baskı İstanbul, 3-7, 51, 69-86, 165-170, 219, 285 s.
- [77] Koloğlu, S., Güllü, S., Başkal, N., Gedik, O., 2005, Endokrinoloji temel ve klinik, Medikal ve Nobel Tıp Kitapevi Ankara, 335-343, 357-368 s.
- [78] Başal, U., 2004, TUSTA parola serisi :biyokimya ve klinik biyokimya, 1. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 15-18, 20, 52, 58 s.
- [79] Yazıcı, H., Hamuryudan, V., Sonsuz, A., 2005, Cerrahpaşa iç hastalıkları, Medikal Yayıncılık İstanbul, 1.Baskı, 1086-1095, 1109-1130, 1148 s.
- [80] Laker, M. F., 1996, Klinik biyokimya, (Çev. Ulukaya, E.), Nobel ve Güneş Tıp Kitapevi Bursa, 163-164, 168-169, 179-180, 123 s.
- [81] Ersöz, G., Özgen, G., Aydın, A., Erensoy, S., Musoğlu, A., 1998, Diabetes mellituslu hastalarda karaciğer hastalığı, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi, 9: 22-27
- [82] Özdemir, S., Rutin karaciğer testleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Nobel Medicus Online Dergi
- [83] Günşar, F., Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar, Güncel Gastroenteroloji 7/3 192-203
- [84] Şentürk, H., Canbakan, B., Hatemi, İ., 2004, Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 38 mart; s. 9-13
- [85] Onat, T., Emerk, K., Sözman, E., 2006, İnsan biyokimyası, Palme Yayıncılık Ankara, 2. Baskı, 31-39, 44-45, 280-284 s.
- [86] Üstdal, M., Özgünel, T., 1997, Hekimlikte biyokimya :hangi test istenmeli, Barış Kitapevi İstanbul, 55-58, 206-207, 210, 217-218 s.
- [87] Aras, K., Erşen, G., 1988, Tıbbi biyokimya, teorik ve klinik enzimoloji, Ankara üniversitesi basımevi Ankara, 250 s.
- [88] Vural, S., Çetin, T.E., Tuzlacı, U., Tağ, T., 1986, Klinik teşhiste laboratuvar, Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii A.Ş, İstanbul, 302 s.
- [89] Yöntem, M., 2006, Pratik Biyokimya, Bizim Büro Basımevi Ankara, 334 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [90] Mehmetoğlu, İ., Gürbilek, M., Çağlayan, O., Koçyiğit, A., 2002, Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı, Konya, 404 s.
- [91] Smeltzer SC, Bare B: Medical-Surgical Nursing. 9. Baskı, Lippincott, 2000, Tanı çalışmaları ve yorumlanması, (Çev. N. Bölükbaş), Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, Cilt: 7, Sayı: 2, 118-124
- [92] Göktürk, R.D., 2005, Tıp II diabetik hastalarda pankreatik beta hücre fonksiyonunun kantitatif olarak değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi IV.Dahiliye Kliniği, 57 s.
- [93] Biriz, N., Gümüş, M., Sargın, M., Emre, B., Koç, Y., Aliustaoğlu, M., Kavaklı, B., Yayla, A., 2001, Diyabetik hastalarda karaciğer yağlanması ve gama-glutamil transpeptidaz düzeyleri, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, Cilt:12, Sayı:1, 1-4
- [94] Çiçek, B., Oğuz, D., Erden, E., Şahin, T., 2002, Nonalkolik steatohepatitte histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 1 (1): 1-7
- [95] Araz, F., 2007, Bilinen hastalığı olmayan ve ultrasonografide nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan erişkinlerde insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığının araştırılması, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 81 s.

EK-1 ANKET FORMU

Hastanın:

Adı:

Soyadı:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Cinsiyeti

Bay ☐Bayan ☐

Sigara kullanıyor mu?

Evet ☐

Miktarı

Hayır ☐

Alkol kullanıyor mu?

Evet ☐

Miktarı

Hayır ☐

Kullandığı ilaçlar:

.....

.....

Ailede başka şeker hastası var mı?

Var ☐

Varsa

Yok ☐

Bilinen başka bir hastalığı var mı?

Var ☐

Varsa

Yok ☐

EK-2 HASTA GRUBUNA AİT VERİLER

S. No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Glukoz mg/dL	ALT U/L	AST U/L	ALP U/L	LDH U/L	GGT U/L	T.Bilirubin mg/dL	D.Bilirubin mg/dL	İ.Bilirubin mg/dL
1	A.B	76	K	267	14	25	351	726	38	1,6	0,9	0,7
2	S.Y.	73	E	133	34	23	262	343	34	0,6	0,2	0,4
3	N.E.	54	K	144	12	15	319	279	18	0,7	0,2	0,5
4	O.Ş.	61	E	227	15	19	385	372	34	0,7	0,3	0,4
5	Ş.C.	53	E	116	31	51	294	329	34	0,4	0,3	0,1
6	A.T.C.	63	E	139	31	16	371	312	68	1,4	0,6	0,8
7	T.K.	79	K	114	12	25	529	585	46	1,3	0,5	0,8
8	G.T.	51	K	232	12	17	290	271	42	1,0	0,3	0,7
9	S.D.	81	K	142	8	10	116	257	14	0,6	0,3	0,3
10	H.Ü.	62	K	203	7	16	177	299	14	0,7	0,4	0,3
11	N.Y.	82	K	325	41	52	426	648	22	0,9	0,5	0,4
12	L.A.	78	K	126	16	20	188	305	23	0,7	0,4	0,3
13	F.Ö.	56	K	115	18	17	401	228	37	0,4	0,2	0,2
14	Ş.C.	73	E	230	8	7	214	289	19	0,7	0,2	0,5
15	S.K.	56	K	192	8	12	223	372	74	0,6	0,3	0,3
16	G.A.	61	K	345	9	9	338	353	19	0,5	0,2	0,3
17	E.T.	82	K	115	10	28	298	632	23	1,7	0,7	1,0
18	L.D.	77	K	143	51	53	409	865	50	1,7	0,7	1,0
19	F.D.	49	K	142	9	14	167	267	19	0,4	0,1	0,3
20	S.A.	54	K	221	33	14	278	349	24	0,8	0,2	0,6
21	İ.B.	89	E	139	4	10	190	282	18	0,9	0,3	0,6
22	S.F.	71	E	174	11	14	191	244	18	0,5	0,2	0,3
23	N.B.	76	K	501	18	16	361	338	32	0,8	0,3	0,5
24	A.G.	51	E	201	13	17	257	261	26	0,6	0,3	0,3
25	M.T.	70	K	452	44	34	377	358	50	0,6	0,3	0,3
26	M.Ü.	73	E	156	3	16	355	529	19	1,6	0,6	1,0
27	F.S.	55	E	207	14	20	218	234	21	1,0	0,3	0,7
28	İ.M.	63	E	147	45	39	267	404	44	0,6	0,2	0,4
29	H.Y.	64	K	223	22	24	225	364	13	0,8	0,3	0,5
30	R.Ç.	69	K	238	4	14	206	437	18	0,5	0,2	0,3
31	G.Y.	69	K	298	10	10	226	157	20	0,8	0,2	0,6
32	A.D.	79	E	121	13	30	362	374	29	0,6	0,2	0,4
33	S.A.	62	E	114	19	46	157	447	32	1,2	0,5	0,7
34	A.K.	86	K	201	16	25	136	578	15	1,0	0,4	0,6
35	A.B.	55	E	263	32	32	65	167	33	0,3	0,1	0,2
36	H.K.	70	K	183	18	19	282	400	23	0,4	0,1	0,3
37	Y.K.	77	E	354	7	10	254	214	18	0,9	0,3	0,6
38	A.E.	76	K	142	6	12	323	340	20	0,4	0,1	0,3
39	A.A.	56	E	603	7	14	127	201	13	0,5	0,1	0,4
40	H.Y.	60	K	168	31	23	380	244	84	0,4	0,1	0,3
41	S.K.	58	K	324	43	33	272	893	28	0,8	0,3	0,5
42	F.S.	78	K	276	43	36	317	365	59	0,6	0,3	0,3
43	H.D.	63	K	167	19	21	270	264	27	1,0	0,3	0,7

44	F.T.	64	K	145	25	15	275	298	34	0,6	0,1	0,5
45	N.E.	69	K	296	12	18	247	485	4	1,0	0,4	0,6
46	A.D.	75	E	172	45	30	533	337	61	1,8	1,1	0,7
47	A.P.	79	E	136	9	14	181	321	16	0,5	0,2	0,3
48	H.Ö.	68	E	328	9	12	311	394	27	1,1	0,4	0,7
49	S.K.	56	K	176	4	7	254	264	18	1,1	0,2	0,9
50	F.H.G.	76	K	111	11	15	290	408	27	0,6	0,2	0,4
51	K.Ç.	76	E	150	22	8	321	463	13	1,4	0,5	0,9
52	D.A.Ç.	74	E	186	33	28	388	247	50	0,5	0,2	0,3
53	H.D.	63	K	199	30	23	403	469	55	0,9	0,5	0,4
54	O.B.	52	E	184	29	16	260	396	55	0,5	0,2	0,3
55	A.İ.	78	E	166	10	20	415	866	16	1,0	0,4	0,6
56	H.A.	72	K	271	8	18	151	508	17	0,4	0,2	0,2
57	F.S.	78	K	226	17	29	419	887	40	1,4	0,7	0,7
58	H.Y.	65	K	137	27	20	125	145	18	0,4	0,1	0,3
59	H.A.	70	E	118	11	18	391	282	16	1,1	0,3	0,8
60	F.S.	72	K	114	13	15	265	289	13	0,5	0,2	0,3

EK-3 KONTROL GRUBUNA AİT VERİLER

S. No	Hasta	Yaş	Cinsiyet	Glukoz mg/dL	ALT U/L	AST U/L	ALP U/L	LDH U/L	GGT U/L	T.Bilirubin mg/dL	D.Bilirubin mg/dL	İ.Bilirubin mg/dL
1	H.K.	65	E	93	6	8	217	182	16	0,6	0,2	0,4
2	Ş.A.	81	E	87	21	48	211	400	27	0,5	0,1	0,4
3	A.Y.	77	E	86	9	12	261	282	15	0,6	0,2	0,4
4	E.Ç.	52	K	78	11	11	114	385	14	0,5	0,2	0,3
5	H.T.	77	E	85	14	16	201	249	22	1,0	0,7	0,3
6	H.G.	62	E	81	9	14	204	263	14	0,4	0,1	0,1
7	F.Ç.	70	K	96	15	20	295	405	15	1,3	0,4	0,9
8	N.Y.	64	K	95	24	16	185	260	28	0,4	0,1	0,3
9	M.Ü.	73	E	100	10	13	313	283	26	0,6	0,2	0,4
10	Ş.T.	62	E	101	6	10	158	272	21	1,1	0,7	0,4
11	H.G.	68	E	100	17	21	125	278	25	0,5	0,1	0,4
12	S.D.	50	K	86	12	13	214	228	18	0,6	0,2	0,4
13	S.O.	73	K	95	11	14	270	250	31	0,5	0,2	0,3
14	N.Y.	78	K	95	6	15	158	277	8	1,2	0,4	0,8
15	M.Ö.	55	E	99	18	16	228	174	49	1,3	0,3	1,0
16	F.D.	74	K	100	10	5	373	301	55	0,4	0,1	0,3
17	H.Ö.	70	E	105	11	18	204	282	12	0,4	0,1	0,3
18	M.K.	50	K	95	12	17	137	280	17	0,9	0,2	0,7
19	C.D.	80	E	91	21	14	70	115	21	0,4	0,1	0,3
20	İ.A.	79	E	91	17	36	195	350	18	1,3	0,3	1,0
21	M.G.	51	E	80	9	12	193	358	14	0,6	0,3	0,3
22	Ş.A.	68	E	103	10	5	244	169	7	1,0	0,3	0,7
23	H.K.	83	E	80	7	13	202	357	15	0,6	0,2	0,4
24	Ö.K.	59	E	85	27	23	151	286	16	0,6	0,5	0,1
25	S.H.	67	E	89	17	16	266	206	19	0,6	0,3	0,3
26	Z.G.	53	K	74	9	12	250	304	18	0,5	0,2	0,3
27	F.D.	79	K	90	13	25	148	346	19	0,5	0,2	0,3
28	E.F.	77	K	80	14	18	268	254	61	0,5	0,1	0,4
29	C.D.	76	K	88	7	7	139	271	33	0,7	0,4	0,3
30	T.E.	59	E	74	16	14	315	285	23	0,6	0,2	0,4
31	D.Ş.	56	K	70	15	12	307	334	16	0,5	0,1	0,4