

Tip II Diabetes Mellitus'da Hepatit B ve C virüs İnfeksiyonu sıklığının Araştırılması

*Hepatitis B and C Virus Infection Frequency in
type II Diabetes Mellitus*

Uz. Dr. Yahya Öztürk, Uz. Dr. Taner Baştürk, Uz. Dr. Fatma Çalka, Dr. Murat İçen,
Uz. Dr. Bülent Öztürk, Uz. Dr. Sema Karul, Doç. Dr. Yüksel Altuntaş

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği.

ÖZET

AMAÇ: Tip II DM ile Hepatit B ve Hepatit C sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırmak.

MATERYAL VE METOD: 120 Tip II DM ve 60 kontrol grubu alındı. Her iki grupta Anti HBsAg, HBsAg, Anti HBe, Anti HCV markerlarına bakıldı. Diabetik hastalar :1) HBsAg, Anti-HBs, Anti HBe ve Anti HCV markerlarından herhangi birinin veya daha fazlasının pozitif olup olmamasına göre marker (+) ve (-), 2) HbsAg'nin bulunup bulunmamasına göre HbsAg (+), (-) ve 3) Anti HCV varlığına (+), (-) olarak üç ayrı şekilde gruplandırılarak transaminaz düzeyleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla HbsAg 8 kişide (%6,7), 3 kişide (%5), Anti HbsAb 38 kişide (%31,7), 22 kişide (%36,7) Anti HCV 4 kişide (%3,3), 1 kişide (%1,7) tespit edildi. Aralarında istatistiksel bir fark bulunmadı. Marker pozitif hasta grubunda transaminaz seviyesi sayısal ve ortalama yönlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu.

SONUÇ: Diabetik hastalarda HBV ve HCV enfeksiyonunun non diabetiklerden daha sık olmadığı düşüncesine vardık. Ancak bu hastalar, daha çok tıbbi müdahaleye maruz kaldıkları için girişimler sırasında hijyenik kurallara azami dikkat edilmesi ve DM'lu hastalarda transaminazı yüksek olanların mutlaka hepatit B ve C yönünden incelenmesi gerektiğine inanıyoruz.

ANAHTAR KELİMELELER: Hepatit B, Hepatit C, Diabetes Mellitus

SUMMARY

OBJECTIVE: Assessing the relationship between type II Diabetes Mellitus and the frequency of Hepatitis B and C infections.

MATERIAL AND METHOD: Anti HBs, HBsAg, Anti HBe and Anti HCV markers were measured in 120 type II Diabetes Mellitus patients and 60 patients in the control group. The diabetic group was subdivided further depending on (1) any one or more of Anti HBs, HBsAg, Anti HBe and Anti HCV markers being positive or negative, (2) presence of HbsAg (HBs Ag positive or negative) and (3) presence of Anti HCV (Anti HCV positive or negative). The transaminase levels were compared between the groups.

RESULTS: The positive results in the patient and control groups were 8 (6.7%) and 3 (5%) for HBs Ag, 38 (31.7%) and 22 (36.7%) for HbsAb, 4 (3.3%) and 1 (1.7%) for Anti HCV, respectively. The results were not statistically significant. The transaminase levels were significantly higher in the marker positive group.

CONCLUSION: In diabetic patients, frequency of HBV and HCV infection was not higher than the non-diabetic group. But since these patients frequently require medical intervention, it is important to pay attention to the hygienic rules during the interventions and to screen for HBV and HCV infection in diabetic patients in case of transaminase level elevations.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), toplumda yaygın olarak görülen evrensel bir sağlık problemidir. Günümüzde tüm dünyada DM üzerine sayısız araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, diabetin gerek etyolojisinin aydınlatılmasında, gerekse takip ve tedavisinde henüz katedecek çok mesafenin

olduğunu göstermektedir.

Tüm toplumlarda prevalansı oldukça yüksek olan diabetin prognozu konusunda ümit var sonuçlar veren çalışmalar yapılmaktadır. Diabette, hastaların yaşam kalitesini arttırmak için, çok yönlü iyi bir takibin önemi kesindir. Bu sebeple takip edilen hastalarda; metabolik kontrol, komplikasyonların değerlendirilmesi, ilave bir hastalığın eşlik etmesi, tedavi şekli gibi faktörler yaşam kalitesini yakından ilgilendirmektedir. Son yıllarda diabet ile hepatit B ve C virüsü (HBV, HCV) arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar bildirilmiş olup ortak bir fikir birliğine varılamamıştır.

Yazışma Adresi:

Dr. Yahya Öztürk
2. Dahiliye Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 02122312209(1616)

Diabetes Mellituslu olgular hastalıkları süresince tanı ve tedavi amacıyla sıklıkla intravenöz veya subkütan enjeksiyona maruz kalırlar. Hastaneye yatma, operasyon ve kan transfüzyonu sıklıkları da daha fazladır. Bu durumda HBV ve HCV ile karşılaşma riski artmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda, immünitesi baskılanmış gruplarda çeşitli viral, fungal, parazitik ve bakteriyel infeksiyonların sıklığında artışın yanısıra HBV'nin de bu grup hastalarda normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Diabetli olgularda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HBV marker'larının insidansı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (1, 2, 3).

HCV konusunda yapılan çalışmaların çoğunluğu, diabette HCV sıklığının arttığı yönündedir. Ancak, az sayıda diabette hepatit C'nin artmadığı ve normal popülasyondakine benzer sıklıkta bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Biz bu çalışmamızda, bu bilgiler ışığında, Diabet polikliniğimizde takip ettiğimiz 120 Tip 2 diabetik vakada ve hastanemiz Check-up merkezine müracaat eden 60 kişilik kontrol grubunda HBV ve HCV sıklığı, hastalık süresi, tedavi şekli, majör cerrahi girişim, tetkik amacıyla yaylı Finger-stick kullanımı, hastanede yatırılma, iv ilaç kullanımı, geç diabetik komplikasyonlar, transaminazlar, yaş ve cinsiyet yönünden analiz etmeyi amaçladık.

MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Şişli Etfal Hastanesi Diabet Polikliniğinde takip edilen 87'si kadın, 33'ü erkek toplam 120 hasta alındı. Yaş ortalamaları 59,52 olup yaşları 26 ile 84 arasında idi. En kısa olan 1, en uzun olan 33 yıllık diabetikti. Hastaların 95'i oral antidiyabetik (OAD) ilaç, 1'i insülin, 1'i hem OAD hem de insülin kullanıyordu. 9'u ise diyetle regüleydi.

Kontrol grubu olarak Şişli Etfal Hastanesi Check-up merkezine müracaat eden, diabetik olmayan 33'ü kadın 27'si erkek toplam 60 kişi alındı. Yaş ortalaması 55,32 olan grubun yaşları 26 ile 90 arasındaydı. Hasta grubunda anamnez ve fizik muayene ile cins, yaş, diabet süresi, BMI (Vücut kitle indeksi), tedavi şekli, mikroanjiyopati bulguları (retinopati, nefropati, nöropati) ve makroanjiyopati bulguları (iskemik kalp hastalığı); risk faktörlerinden kan transfüzyonu, hastanede yatma, majör cerrahi girişim intravenöz ilaç kullanımı, Fingerstick (parmağı delerek tetkik) kullanımı, dializ, dış tedavisi sorgulandı. Laboratuvar tetkikleri ile HbA_{1c} transaminazlar (AST, ALT) ve hepatit B ve C markerleri (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc ve AntiHCV) bakıldı.

Kontrol grubunda da aynı şekilde cins, yaş, BMI, risk

faktörleri tespit edildi. Laboratuvar tetkikleri ile transaminazlar ve hepatit B ve C markerleri bakıldı. HbA_{1c} Hitachi 717 otoanalizöründe turbidimetrik inhibisyon immunoassay metoduyla, AST ve ALT yine aynı cihazda enzimatik metodla çalışıldı. Serolojik tetkikler olan Anti HCV, HBsAg, Anti HBs ve AntiHBc total ELİSA (Cobas Core, Roche) yöntemiyle Şişli Etfal Hastanesi Kan Merkezi'nde çalışıldı.

Diabetik retinopati, Göz Hastalıkları Poliklinik hekimi tarafından yapılan retina muayenesi ile, nöropati ise Nöroloji Poliklinik hekimlerince yapılan fizik muayene ve EMG tetkiki ile tespit edildi.

Nefropati, mikroalbuminüri mevcudiyetiyle belirlendi (Normal sınırları 2.6-16.6 mg/dl). Mikroalbuminüri tayini 24 saatlik idrarda 340 nanometrelik spektrofotometre ile immunoturbidimetrik yöntemle bakıldı. İskemik Kalp Hastalığı EKG bulgularıyla değerlendirildi.

Sonuçlar SPS S/PC \pm programında, student t ve ki-kare yöntemleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 diabetik ve 60 diabetik olmayan kontrol grubunun, cinsiyet, yaş, BMI, transaminazlar ve hepatit markerleri yönünden karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Diabetes mellitus'lu hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

ÖZELLİK		Hasta(%) n=120	Kontrol (%) N=60	P
Cinsi	Kadın	87(72.5)	33(55)	
	Erkek	33(27.5)	27(45)	
Yaş Ortalaması		59.52±11.41	55.36±15.65	A.D
BMI		29.45±0.06	26.45±2.68	p>0.001
Transaminazlar	AST ortalaması	24.7±14.74	24.26±13.41	A.D
	ALT ortalaması	26.54±16.67	24.96±1997	A.D
	AST/ALT	10(8.33)	4(6.66)	A.D
Hepatit Markerleri	HbsAg	8(6.66)	3(5)	A.D
	Anti-Hbs	38(31.7)	22(36.7)	A.D
	Anti-Hbc	35(29.2)	18(30.66)	A.D
	Anti-HCV	4(3.33)	1(1.66)	A.D

A.D: Anlamli değil

Hasta ve kontrol grubu kan transfüzyonu, dializ, intravenöz ilaç kullanımı, hastanede yatma, major cerrahi girişim (genel anestezi gerektiren) Fingestick

kullanımı, diş tedavisi ve şüpheli sexüel temas gibi risk faktörleri yönünden Tablo 2'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Hasta ve Kontrol grubunun risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

Risk Faktörü	Hasta (%) n=120	Kontrol(%)n=60	P
Kan Tranfüzyonu	6(5)	4(6.66)	AD
Dializ	0	0	-
İ.V.İlaç Kullanımı	84(70)	48(80)	AD
Hospitalizasyon	77(64.16)	43(71.66)	AD
Major Cerrahi	63(52.5)	25(41.66)	AD
Fingestick Kullanımı	99(87.5)	36(60)	p>0.01
Diş Tedavisi	112(93.3)	56(93.3)	AD
Şüpheli Cinsel Temas	9(7.5)	12(20)	p>0.05

Fingerstick kullanımı hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Şüpheli sexüel temas ise kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer risk faktörlerinin karşılaştırılması istatistiki olarak anlamlı değildi. Diabetik hasta grubunda;

AST ve ALT 7 hastada birlikte yüksek bulundu. Bunların dördünde HBsAg, ikisinde AntiHCV, birinde de AntiHBs ve AntiHCV birlikte (\pm) bulundu. AST bir hastada tek başına yüksekti. Bu hastada tüm markerler negatif idi.

ALT iki hastada tek başına yüksekti. Birinde AntiHbC ve AntiHBs birlikte (+) iken diğerinde tüm markerler (-) ti. HBsAg, AntiHBs, Anti HbC ve AntiHCV markerlerinde bir veya daha fazlası pozitif olan hastalar marker (\pm) grup olarak ayrıldı. Marker pozitif ve negatif gruplar cins, yaş, diabet yaşı, BMI, HbA1c, tedavi şekli, geç komplikasyonlar, transaminazlar ve risk faktörleri yönünden karşılaştırıldı.

Marker pozitif hasta grubunda transaminaz seviyesi sayısal ve ortalama yönlerinden, ayrıca şüpheli sexüel temas anlamlı olarak yüksek bulundu.

HBsAg pozitif ve negatif olan diabetik hastalar karşılaştırıldı. HBsAg pozitif hasta grubunda insülin kullanımı, transaminaz ortalaması ve transaminazı yüksek hasta sayısı yönünden anlamlı yüksek bulundu. Anti HCV'si pozitif ve negatif olan diabetik hastalar cins, yaş, diabet yaşı, BMI, HbA1c, tedavi şekli, geç komplikasyonlar, transaminazlar ve riskktörleri yönünden karşılaştırıldı.

Transaminazı yüksek hasta sayısı açısından anlamlı yüksekli bulundu. Transaminaz ortalama değeri AST için (4-) grupta 56.75132.41, (-) grupta 23.07112.67, ALT için (+) grupta 69.00 \pm 40.37, (-) grupta 25.07113.42 olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemizde ve yurt dışında Diabetes Mellituslu (DM) olgularda hepatit B ve C enfeksiyonundan sadece birisini konu alan çok sayıda araştırma yapılmıştır. İkisini birlikte inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Hepatit B ve C ile ilgili olarak yapılan bu çalışmaların bir çoğunda DM'lu hastalarda bu enfeksiyonların normal populasyondan daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır. Yine bu çalışmaların bir çoğunda bu sıklığın sebebi, DM'lu olguların hastalıkları süresince tanı ve tedavi amacıyla sıklıkla intravenöz veya subkütan enfeksiyonlara maruz kalmalarına ve daha sık hastaneye yatmalarına bağlanmaktadır(4,5). Fingerstickler diabetik hastalarda glikoz takibi için kapiller kan alımında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 1996 yılında New York'ta bir hastanede Diabetik hastalarda HBV enfeksiyonu patlak

vermiştir. HBV geçişi fingersticklerin multipl hastalarda kullanımına bağlanmıştır. Aslında her hastada uçlar değiştirilmiştir. Ancak enfeksiyon malzemelerinin konulduğu platform değiştirilmediği için geçiş olduğu düşünülmüştür(99). Başka araştırmacılarca da kapiller kan alımı için kullanılan finger-stick aletlerine atfedilen Hepatit B patlamaları rapor edilmiştir (7). Biz çalışmamızda 120 Diabetik ve 60 nondiabetik olgu inceledik. Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla HBsAg 8 kişide (%6.7), 13 kişide (%5); AntiHBS 38 kişide (%31.7), 22 kişide (%36.7); Anti HCV 4 kişide (%3.3), 1 kişide (%1.7) pozitif bulundu. Bu oranların hiç biri istatistiki olarak anlamlı değildi.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, kan donörlerinde HBsAg prevalansı %3.5-10, HBV seropozitivite oranı %25-52 bulunmuştur (102,103). Bizim sonuçlarımız bu sınırlar içindedir. Anti HCV ülkemizde kan donörlerinde yapılan çalışmalarda %0,3-1,8 oranında pozitif bulunmuştur. Bu yönüyle bizim sonucumuz hafif yüksek olsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Azal ve arkadaşları DM'lu hastalarda HBV markerleri ve karaciğer fonksiyon testlerine bakmışlar, Tip 1 DM'de herhangi bir fark bulamazken Tip 2 DM'de daha yüksek bulmuşlardır(104). Aynı çalışmada insülin kullanımıyla HBV marker prevalansı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Oysa biz çalışmamızda HBsAg taşıyıcılarında insülin kullanımını anlamlı olarak yüksek bulduk (p<0.05).

Kubat'ın 1990 yılında 612 oral antidiabetik (OAD) ve 263 insülin kullanan diabetik hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, OAD kullanan hastalara göre, insülin kullananlarda HBsAg taşıyıcılığının anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir(10). Bu yönüyle bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Aladağ ve arkadaşları DM'lu hastalarda HBsAg, Anti HCV ve Anti HAV IgG seroprevalansı üzerine yaptıkları çalışmada diabetiklerle nondiabetikler arasında HBsAg, Anti HBs, Anti HCV ve Anti HAV IgG yönünden anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir(8).

Demirkol ve arkadaşları Tip 2 DM'un HCV enfeksiyonu için risk faktörü olup olmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmada diabetiklerde HBV ve HCV'nin daha sık olmadığı sonucuna varmışlardır(9). Hepatit B ve C enfeksiyonların DM'lu hastalarda sık görüldüğünü belirten çalışmalar da vardır. Kubat insülin kullanan diabetiklerde HBsAg taşıyıcılığının daha fazla olduğunu ve HBsAg taşıyıcı diabetiklerin mortalitesinin yüksek olduğunu öne sürmüştür(105).

Helcl diabetiklerde HBV seroprevalansının oldukça

yüksek olduğunu ve bu nedenle tüm diabetiklere özellikle insülin kullananlara *aktif* immunizasyon uygulanması gerektiğini vurgulamıştır⁽⁴⁾. Darwish ve arkadaşları inmünkomprimize hastalarda (Lepra, Bronşial astım, Diabet ve Hepatosplenik Sistosomiazisli) HBsAg ve Anti HBs bakmışlar ve diğer gruplarda olduğu gibi diabetik grupta da anlamlı yüksek bulmuşlardır.

Gray ve arkadaşları, çoğunluğu Tip 2 DM olan karaciğer fonksiyon testleri yüksek hastalarda viral hepatit belirleyicilerine bakmışlar ve anti HCV pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir⁽¹²⁾. Simo ve arkadaşları, DM'lu hastaları sağlıklı kan donörleriyle karşılaştırmışlar ve DM'lu vakalarda HCV prevalansının anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Anti HCV'si pozitif olan DM'lu olguların çoğunluğunun karaciğer fonksiyon testlerinin de bozuk olduğunu belirtmişlerdir⁽⁵⁾.

Taliani ve arkadaşları DM'lu hastalarda kronik hepatit C prevalansını araştırmışlar ve %18.7 gibi normal popülasyona oranla anlamlı yüksek bulmuşlardır. Özyılkan ve arkadaşları, DM'lu hasta popülasyonu üzerinde yaptıkları prevalans çalışmalarında, AntiHCV pozitifliğini %8 gibi normal popülasyona göre belirgin yüksek bulmuşlardır.

Kamel ve arkadaşları DM'lu hastalarda AntiHCV prevalansı ile ilgili yaptıkları çalışmada %6,8 ile anlamlı yüksek bulmuşlardır⁽¹³⁾.

Yine Avşar ve arkadaşları, Şahin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DM'lularda Anti HCV'nin daha sık olduğunu belirtmişlerdir⁽¹²⁾.

Sonuç olarak diabetik hastalarda HBV ve HCV enfeksiyonunun nondiabetiklerden daha sık olmadığı düşüncesine vardık. Ancak bu hastalar, daha çok tıbbi müdahaleye maruz kaldıkları için girişimler sırasında hijyenik kurallara azami dikkat edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Risk faktörleri yönünden yaptığımız karşılaştırmada şüpheli sexüel temas hasta grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti. Biz bunu diabetik hastaların, gelişen nöropatik komplikasyonları sonucu cinsel aktivitelerindeki azalmaya bağladık. Marker (±) grupta şüpheli sexüel temas yüksek bulundu. Bu bizim çalışmamızda diabetiklerde hepatit sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığını Marker (+) grupta şüpheli sexüel temas anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç, diabetiklerde, hepatit sebebi olarak diabetik olmanın ötesinde başka faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Sonuç olarak diabetik hastalarda HBV ve HCV enfeksiyonunun nondiabetiklerden daha sık olmadığı düşüncesine vardık. Ancak bu hastalar, daha çok tıbbi

müdahaleye maruz kaldıkları için girişimler sırasında hijyenik kurallara azami dikkat edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mels GC, Bettale G, Guanzioli M, Ideo G. Role of hepatitis B infection in chronic liver disease of diabetic patients: A case control study. Acta Diabetol, 23:29-34, 1986.
2. Khuri KG, Shamma MH, Abourizk N: Hepatitis B Virus markers in diabetes mellitus. Diabetes Care, 8: 250-53, 1985.
3. Savagnone E, Caruso U, Spano C: Hepatitis B virus in diabetic patients. Acta Diabetol. Lat. 17: 207, 1980.
4. Helcl J. Diabetes and Viral Hepatitis B. Cesk Epidemiol Microbiol Immunol (Czechoslovakia), 41:166-8, 1992.
5. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High Prevalance of Hepatitis C virus infection in Diabetic Patients. Diabetes Care, 19: 9, 1996.
6. MMWR Morb Mortal Wkly Rep (United States) Nosocomial hepatitis B virus infection associated with reusable fingerstick blood sampling devices. 217-21, 1997.
7. Polis LB, Shapiro CN, Bauer F, Alter MJ: Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a springloaded finger-stick device, N. Eng JM 12:721-5, 1992.
8. Aladağ M, Taşkın V, Karıncıoğlu M, Kantarçeken B, Sarı R, Yıldırım B, Hilmiöğlu F. The Turkish Journal of Gastroenterology, 7 :100, 1997.
9. Demirkol F, Gürbüz A, K, Haksever N, Cosansel S, Demirtürk L, Öztürk R. Tip II Diabetes Mellitus Hepatit C virus enfeksiyonu için risk faktörümüdü? The Turkish Journal of Gastroenterology, 9: 115-121, 1998.
10. Kubat R. Incidence of HBs antigen in diabetics. Cas Lek Cesk (ECHOSLOVAKIA) 12: 321-26, 1990.
11. Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Agro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. Diabetic Med 1, 2:244-249, 1994.
12. Avşar M, Ersöz Ö, Avşar E, Gogas D, Özer A, Çırakoğlu B. Diabetes Mellitus'da HCV sıklığı, The Turkish Journal of Gastroenterology, 7:89-90, 1997.