

Diyabetik Hastalarda Hepatit C Virusu Antikoru Prevalansı

Hakkı Kahraman¹, Esin Özyılkan¹, Murat Günaydın², Gülseren Kesim¹, Şennur Dabak³, Fulya Tanyeri¹

Özet: Diabetes mellituslu hastaların transaminaz düzeyleri sıklıkla artmaktadır. Bu olay, daha ileri bir araştırma yapmadan, genellikle karaciğerin yağlı infiltrasyonuna bağlanır. Halbuki hepatit C virusu (HCV) ve diğer hepatotrop viruslar bu enzim artışından sorumlu olabilirler. Bu nedenle diyabetik hastalarımızda anti-HCV seroprevalansının artıp artmadığını belirlemek amacıyla bu prospektif çalışma planlandı. Yaş ortalaması 51 olan (yaş aralığı 17-80) 100'ü erkek 132'si kadın olmak üzere toplam 232 diyabetik hasta incelendi. Kırk bir hasta tip 1 diyabet, 191 hasta tip 2 diyabet tanıları ile izlenmekteydi. Sekzen dokuz hasta (41'i tip 1, 48'i tip 2 diyabet) insülin kullanıyordu. Diğer hastalarda ise diyabet regülasyonu diyet ve/veya oral antidiyabetik ilaçlarla sağlanmaktaydı. Her olguda diyabetin kronik komplikasyonu belirlendikten sonra karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. HCV antikoru (anti-HCV) üçüncü kuşak ELISA (Organon Teknika) yöntemi ile tespit edildi. Yirmi yedi (% 11.6) hastada anti-HCV-pozitif bulundu. Anti-HCV pozitif olan hastaların serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri 131.96 ± 161.81 U/lit, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ise 97.33 ± 80.55 U/lit bulundu. Anti-HCV negatif olan hastaların ALT düzeyleri 41.05 ± 58.11 U/lit, AST düzeyleri ise 40.91 ± 46.86 U/lit bulundu. Anti-HCV-pozitif olan diyabetik hastaların serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST), negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$). Tip 1 diyabetikler ile tip 2 diyabetikler arasında, insülin kullanan ile kullanmayan diyabetik hastalar arasında anti-HCV pozitifliğini etkilemediği görüldü ($p < 0.005$). Hastanın yaşının, diyabetin tipinin veya kronik komplikasyonlarının anti-HCV pozitifliğini etkilemediği görüldü ($p < 0.005$). Transfüzyon, operasyon anamnezi olan hastalarda anti-HCV pozitifliğine sık rastlandı ($p < 0.05$). Türkiye'de sağlıklı insanlarda anti-HCV sıklığı % 0.3 ile % 1.8 arasında değişmektedir. Diyabetik hastalarımızda tespit ettiğimiz oran (% 11.6) ise Türkiye ortalamasının çok üstündedir. Bu yüzden diyabetik bir hastanın serum transaminaz düzeyleri yüksekse hepatosteatoz dışında, başka nedenlerin de düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, hepatit C virusu.

Summary: Hepatitis C virus antibody in diabetic patients. Serum transaminase levels of patients with diabetes mellitus are frequently elevated. This is often attributed to fatty infiltration of the liver without further investigation. Indeed, hepatitis C virus (HCV), as well as the other hepatotrophic viruses, may be responsible for the increase in serum transaminase levels. Therefore, we designed this prospective study in order to determine whether the HCV seroprevalence is increased or not among our diabetic patients. 232 diabetic patients (199 male, 132 female) were investigated. The mean age of patients is 51 years (range 17-80 years). Forty one of the patients were type-1, and the 191 were type-2 diabetics. Eighty nine patients (42 of type-1, 48 of type-2 diabetics) were insulin-user. Regulations of diabetes were performed for each patient after the chronic complications of diabetes were determined. HCV antibodies (anti-HCV) were investigated with third generation ELISA (Organon Teknika). Twenty seven patients (11.6%) were found to be anti-HCV-positive. In this group, serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were 131.96 ± 161.86 U/L and 97.33 ± 80.55 U/L, respectively. ALT and AST levels of the anti HCV negative patients were 41.05 ± 58.11 U/L and 40.91 ± 46.86 U/L. Serum transaminase levels (ALT, AST) of the anti-HCV-positive diabetic patients were higher than those with anti-HCV-negative ones, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). There was no difference of being anti-HCV positivity among type-1 vs type-2 diabetics and insulin-users vs nonusers ($p > 0.05$). Similarly, it was also found that age and body mass index didn't affect anti-HCV positivity ($p > 0.05$). There was correlation between anti-HCV positivity and previous operations and/or blood transfusion ($p < 0.05$). Anti-HCV prevalence varies between 0.3% and 1.8% among healthy population in Turkey. The prevalence we have found among our diabetic patient (11.6%) is higher than average values for Turkey. For this reason, if serum transaminase levels of a diabetic patient are elevated, different reasons other than hepatosteatosis must be considered.

Key Words: Diabetes mellitus, hepatitis C virus.

Giriş

Kronik non-A, non-B hepatitinin en sık nedeni hepatit C vi-

rusu (HCV) infeksiyonudur (1-3). Viral karaciğer hastalıklarının % 70'inden fazlasında etkenin HCV olduğu kabul edilmektedir (4). Tüm dünyada 300 milyondan fazla insan HCV ile infektidir (5). Sadece Amerika'da 3.5 milyon insanda kronik hepatit C infeksiyonu mevcuttur. Kronik olarak infekte olan bu hastalardan her yıl 8 000-10 000'i karaciğer ile ilgili komplikasyonlar nedeni ile ölmekte, 1000 hastaya da karaciğer transplan-tasyonu uygulanmaktadır (6).

- (1) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun
- (2) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun
- (3) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun

Tablo 1. 232 Diyabetik Hastanın Bazı Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

| | |
|--|----------------|
| Yaş ortalaması | 51.71±13.80 |
| Cins | |
| Erkek | 100 (% 43.1) |
| Kadın | 132 (% 56.9) |
| Diyabetin Tipi | |
| Tip 1 | 41 (% 17.7) |
| Tip 2 | 191 (% 82.3) |
| Diyabet süresi (ay) | 101.81 ± 83.21 |
| İnsülin kullanımı | 89 (% 38.4) |
| İnjesiyon, operasyon, transfüzyon anamnezi | 104 (% 44.8) |
| Vücut kitle indeksi | 27.47±54.88 |
| AST (U/l) | 47.59±82.72 |
| ALT (U/l) | 51.85±82.72 |
| HBsAg | 27 (% 11.6) |
| Anti-HCV | 27 (% 11.6) |

HCV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere kadar değişen farklı patolojilere sebep olmaktadır (7). HCV'nin yaptığı karaciğer hasarının mekanizması halen tam olarak anlaşılmamıştır.

HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi halinde, hastalık büyük oranda kronik aktif hepatite ilerlemektedir. Vakaların önemli bir kısmında, asemptomatik klinik tabloya rağmen, histopatolojik bozulma devam etmektedir (8).

Virus, başta transfüzyon olmak üzere başlıca parenteral yolla (intravenöz ilaç bağımlılığı, transplantasyon, infekte iğne batması, hemodiyaliz vb.) bulaşır (9, 10). Parenteral ilaç bağımlılığının sık olduğu ülkelerde en önemli bulaşma yolu damar içi ilaç kullanımıdır. Bu kişilerin anti-HCV pozitifliği % 48-100 arasında değişmektedir (7,9). Ayrıca seksüel bulaşma, perinatal (vertikal) bulaşma, seksüel olmayan yakın temas ile bulaşma (horizontal bulaşma) gibi non-parenteral bulaşma yolları da vardır (7).

Diabetes mellituslu hastaların transaminaz düzeylerindeki artış, sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu olay, daha ileri bir araştırma yapmadan, genellikle karaciğerin yağlı infiltrasyonuna bağlanır. Halbuki HCV veya diğer hepatotrop viruslar bu enzim artışından sorumlu olabilir. Yaptığımız bu prospektif çalışmada, sadece serum transaminaz düzeyleri yüksek olan diyabetik hastalarda değil, aynı zamanda serum transaminaz düzeyleri normal olan diyabetik hastalarda da anti-HCV sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Yöntemler

Yaş ortalaması 51 olan (yaş aralığı 17-80), 100'ü erkek, 132'si kadın olmak üzere toplam 232 diyabetik hasta incelendi. Bu hastalardan 41'inde tip 1 diyabet vardı ve insülin kullanıyorlardı. Yüz doksan bir hastada ise tip 2 diyabet mevcuttu, bunlardan 48'i insülin kullanıyordu, geriye kalan tip 2 diyabetik hastalarda diyabet regülasyonu diyetle ve/veya oral antidiyabetik ilaçlarla sağlanmaktaydı. Bütün olguların diyabet süresi belirlendi, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı, karın muayenesi ve diğer sistem muayeneleri tamam-

landı. Diyabetin kronik komplikasyonları araştırıldı. Daha önce geçirdiği operasyonlar, parenteral ilaç kullanımı ve kan transfüzyonu yapıp yapılmadığı sorgulandı. Kronik karaciğer hastalığının fizik ve laboratuvar bulguları araştırıldı. Her hastanın karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. HCV antikorları (anti-HCV) üçüncü kuşak ELISA (Organon Teknika) ile tayin edildi. Elde edilen verilen istatistiksel analiz yapılırken Student t testi, Yates düzeltmeli χ^2 testi ve Fisher'in kesin χ^2 testi uygulandı.

Sonuçlar

Diyabetik hastaların hepsinin bazı klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 116'sında diyabetin değişik komplikasyonları saptandı (Tablo 2). Yirmi yedi hastada (% 11.6) anti HCV (IgG) pozitif bulundu. Anti HCV pozitif olan diyabetik hastaların serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Ayrıca anti-HCV-pozitif hastaların çoğunda serum ALT düzeyi normalin 1.5 katından daha yüksekti ($p<0.001$). Erkek hastalarda anti-HCV pozitifliği daha fazlaydı ($p<0.01$). Parenteral injeksiyon, operasyon ve kan transfüzyonu anamnezine anti-HCV-pozitif olan hastalarda daha sık rastlandı ($p<0.05$). Anti-HCV-pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, cins, diyabetin tipi, diyabetin süresi, VKİ, insülin kullanımı ve diyabetin kronik komplikasyonları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Anti-HCV-pozitif olan hastaların hiçbirisinde HBsAg saptanmadı. HCV antikor pozitif olan hastalardan 9'unda karaciğer biyopsisi ile kronik aktif hepatit tespit edildi, 4 hastada ise klinik olarak karaciğer sirozu vardı. Anti-HCV-pozitif olan hastaların 4'ünde serum transaminaz düzeyi normaldi, bunların 1'inde transaminaz düzeyi normal olmasına rağmen biyopsi ile kronik aktif hepatit saptandı.

İrdeleme

Diyabetik hastaların % 18'inde serum transaminaz düzeylerinde orta derecede bir artış vardır. Bu olay, daha ileri bir araştırma yapmadan, genellikle, bu hastaların % 4-78'inde görülen hepatik steatoza bağlanır (11). Halbuki, transaminaz düzeylerindeki bu yükseklikten hepatotrop bir virus enfeksiyonu sorumlu olabilir. Çünkü bu çalışmada hem HBsAg'i hem de HCV antikor pozitif olan diyabetik hastaların çoğunun serum transaminaz düzeyleri normalin yaklaşık 2 katı veya daha yüksek bulundu. Ayrıca anti-HCV-pozitif olan diyabetik hastaların ortalama serum transaminaz düzeyinin negatif olan diyabetik hastalardan daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 3). Bunun yanında anti-HCV-pozitif olan diyabetik hastaların yaklaşık yarısına karaciğer biyopsisi yapıldı. Bunlardan 9'unun histopatolojik görünümü kronik aktif hepatit ile uyumluydu. Dört hastaya ise klinik olarak siroz tanısı konuldu. Seropozitif hastalarda transaminaz düzeylerinin normal olması kronik HCV enfeksiyonu olmadığını göstermez. Çünkü hastalığın histopatolojik aktivitesi ile ALT düzeyi arasında kesin bir korelasyon yoktur (12). Bu nedenle, anti-HCV-pozitif olan hastalarda mümkünse ileri tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Daha önceki çalışmalarda, çeşitli hasta gruplarında anti-HCV seropozitifliği incelenmiştir. Genellikle bu olgularda virüsün parenteral bulaşmasını kolaylaştıran önemli bir faktör vardır. Bulaşmayı kolaylaştırıcı bu faktör nedeni ile hemofilik hastalarda, hemodiyaliz hastalarında, parenteral ilaç bağımlılarında,

Tablo 2. Hastalarda Tespit Edilen Diyabetin Kronik Komplikasyonları

| | Sayı | (%) |
|------------|------|--------|
| Nöropati | 91 | (39.2) |
| Nefropati | 54 | (23.3) |
| Retinopati | 71 | (30.6) |

da, talasemide, transplant hastalarında HCV infeksiyonu prevalansı normal popülasyondan çok yüksek bulunmuştur (9,10,13). Diyabetik hasta grubunda ise HCV çok az araştırılmıştır ve bu konudaki yayın sayısı da yetersizdir. Gray ve arkadaşları (14), tip 2 diyabetik hastaların % 8'inde HCV antikorunu pozitif bulmuşlardır. Bizim diyabetik hastalarımızın ise yaklaşık % 11.6'sında anti-HCV pozitif bulundu ki, bu sonuç Gray ve arkadaşları (14)'ninkinden biraz yüksektir. Normal popülasyondaki HCV infeksiyonu prevalansı, Batı toplumlarında % 0.01-%1.7 arasında (15-20), Türkiye'de ise % 0.3-% 1.8 arasında (21-26) değişmektedir. Gerek literatürün sonuçları, gerekse bizim tespit ettiğimiz sonuçlara göre diyabetik hastalarda anti-HCV pozitifliği genel nüfusa göre oldukça yüksektir. Aslında bugünkü bilgilerimize göre bunun nedeni tam olarak açık değildir. Birçok faktör diyabetik hastalardaki bu HCV seropozitifliğinden sorumlu olabilir: [1] Diyabetik hastalar sık olarak hastanelere başvurumaktadırlar, hastane ortamında yapılan işlemler virusun bulaşmasını kolaylaştırabilir. [2] Diabetes mellitusun ve dolayısı ile hipergliseminin hastaların immün sisteminde yaptığı bozukluk, viral infeksiyona eğilimi artırabilir. [3] Diğer viruslarda olduğu gibi HCV de diyabetojen etkiye sahip olabilir.

Diyabetik hastalarda HCV'nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemektedir. Bu hastalar sık sık hastaneye yatmakta veya hastalığının kontrolleri için belirli aralıklarla polikliniklere başvurumaktadırlar. Hastane ortamındaki parenteral enjeksiyonlar, biyokimyasal analizler için sık sık kan alma işlemi, glikoz tayini için parmak ucunun lanset ile delinmesi yakın temas HCV'nin hastaya bulaşmasını sağlayabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada, lanset ile parmak ucundan sık kan örneği alınan diyabetik hastalarda, yine parenteral yolla bulaşan hepatit B virusu infeksiyonunu lanset ile kan alınmayan diyabetiklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (27). Bu çalışma, diyabetik hastalarda HCV'nin parenteral olarak bulaştığı düşüncesini desteklemektedir. Aynı şekilde, bizim HCV antikor pozitif olan diyabetik hastalarımızda operasyon, kan transfüzyonu veya parenteral enjeksiyon anamnezi negatif olan hastalardan daha sık olması da aynı şekilde yorumlanabilir. Buna karşın, anti-HCV seroprevalansı ile insülin kullanımı ve diyabetin kronik komplikasyonları arasında da bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Diyabetik hastalarda hiperglisemi veya başka nedenlerden dolayı immün sistemde fonksiyon bozukluğunun meydana geldiği bildirilmektedir. Bu hastaların nötrofil fonksiyonlarının bozuk olduğu, dolaşan monosit sayılarının daha az olduğu ve mevcut monositlerinin ise *Candida albicans*'i daha az fagosite ettiği ileri sürülmektedir (28, 29). Ayrıca hipergliseminin disfonksiyonel kompleman (C3)-glikoz kompleksi meydana getirdiği gösterilmiştir (30,31). T lenfosit fonksiyonundaki bazı bozukluklar sonucunda, bu hastaların hücrel immünitesinde bir defekt ortaya çıktığı iddia edilmektedir. Gerçekten de tip 1 diyabetli hastaların T lenfositlerinin interlökin-2 yapımında bir defekt olduğu, doğal katil hücrelerinin interferona yanıtının azal-

dığı gözlenmiştir (32-34). İmmün sistemdeki bu bozukluklar, özellikle hücrel immünitedeki defektler nedeni ile diyabetik hastaların HCV infeksiyonuna karşı bir eğiliminin olduğu hipotezi ortaya atılabilir. Daha geniş araştırmalar sonucunda bu konu açıklığa kavuşacaktır.

HCV'nin diyabetojen etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla beraber tip 1 diabetes mellitusun patogenezinde virusların rolünün olduğunu telkin eden birçok gözlem mevcuttur. Diğer otoimmün endokrinopatilerde olduğu gibi, bu hastalarda da otoimmüniteyi tetikleyen bir virus olabilir. Viral infeksiyonların diyabet oluşumunu nasıl etkileyebileceğini açıklayan iki teori vardır. Birincisine göre viruslar pankreatik β -hücresi içinde replike olurlar ve direkt sitotoksikite ile hücrenin ölümüne yol açarlar. İkinci teoriye göre ise, β -hücrelerinin viral infeksiyonu pankreas adacıklarına karşı otoimmün saldırıyı başlatır. Viruslar bu işlemi, ya β -hücresi antijenlerini modifiye ederek ya da kendileri β -hücresi antijenlerine moleküler olarak benzedikleri için yaparlar. Ayrıca lenfositlerin viruslar ile infeksiyonu, efektör ve regülatör lenfositlerde fonksiyonel bozukluğa yol açabilir, bu da immüniteyi başlatabilir (35,36). Epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 diyabetin viral infeksiyonlarda olduğu gibi mevsimsel varyasyon gösterdiğini açığa çıkarmıştır (37). Daha önce yapılan insan ve hayvan çalışmaları ile tip 1 diyabetin etyopatogenezinde pek çok virusun rolünün olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Koksakiviruslar, retroviruslar, reoviruslar, sitomegaloviruslar, kızamıkçık ve kabakulak virusları en fazla suçlanan viruslardır (38-43). Tip 1 diyabetin başlangıcından kısa süre sonra ölen bir hastanın pankreasından bir koksakivirüsün izole edilmesi bu teoriyi daha da desteklemektedir (44). Hellqvist ve arkadaşları (45) ise, yaptıkları bir çalışmada, SJL/J sıçanlarına ensefalomyokardit D (EMC-D) virusu enjekte etmişler ve bu hayvanların % 95'inde eksperimental olarak diyabet meydana gelmemiştir. Bütün bu gözlemler tip 1 diyabetin patogenezinde virusların rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak tip 2 diyabet patogenezinde ise böyle bir durum söz konusu değildir. Bizim diyabetik hastalarımızda yüksek oranda tespit edilen HCV antikor pozitifliği, HCV'nin diyabetojen etkisinin olduğunu telkin etse de, tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarımızda anti-HCV seropozitifliği açısından bir fark olmaması, bu düşüncüyü desteklememektedir. HCV'nin diyabetojen olduğunu bildiren herhangi bir yayın da yoktur. Literatürde Taliani ve arkadaşları (46) kronik aktif hepatitli hastaların % 18.7'sinde diyabet saptamışlardır. Bu konuda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, diyabetik hastalarımızda tespit ettiğimiz anti-HCV prevalansı, Türkiye ve dünya ortalamasının çok üstündedir. Bu nedenle, diyabetik bir hastada serum AST ve ALT düzeyleri yüksekse, karaciğerin yağlı infiltrasyonundan başka nedenlerin de, buna yol açabileceği gözden uzak tutulmamalıdır. Diyabet ile HCV infeksiyonu arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi, geniş kapsamlı ve uzun süreli hasta izlemi olan çalışmalar ile mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Kuo G, Choo OL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4
2. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-500

3. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, *et al.* The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 1899-905
4. Lok ASF, Oliver CKM, Chan TLM, *et al.* Overestimation of the prevalence of antibody to hepatitis C Virus in retrospective studies on stored sera. *Hepatology* 1991; 14: 756-62
5. Sherlock S. Viral hepatitis. *Lancet* 1992; 339:802
6. Terrault N, Wright T. Interferon and hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1509-11
7. Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu infeksiyonu (C hepatiti): epidemiyoloji, patogenez, klinik, tedavi. In: Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit '94*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1994:191-235
8. Lambiase L, Davis GL. Treatment of chronic hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:659-77
9. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, *et al.* Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990; 264: 2231-5
10. Al-khader AA, Al-Sulaiman MH, Saed MH, *et al.* Hepatitis C viremia is spread by dialysis The need for an isolation policy. *Nephron* 1994; 68:514
11. May RJ, Goyal RK. Effects of diabetes mellitus on the digestive system. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: A Waverly, 1994:921-54
12. Schoeman MN, Liddle C, Bilous M, *et al.* Chronic non-A, non-B hepatitis: lack of correlation between biochemical and morphological activity and affect of immunosuppressive therapy on disease progression. *Aust NZ J Med* 1990; 20:56-62
13. Dusheiko G. Acute viral hepatitis. *Med Int* 1994; 22: 447-54
14. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, *et al.* High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabetic Med* 1995; 12:244-9
15. Menitove JE, Richard WA, Destree M. Early US experience with anti-HCV kit in blood donors. *Lancet* 1990; 336:244-5
16. Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994; 344:1475-9
17. Brind AM, Codd AA, Cohen BJ, *et al.* Low prevalence of antibody to hepatitis C virus in North East England. *J Med Virol* 1990; 32:243-8
18. Par A. Antibodies to hepatitis C virus Hungaria. *Lancet* 1990; 336: 123
19. Janot C, Courcocus AM, Maniez M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989; 2:796-7
20. Kuhl P, Seidl S, Stangel W, *et al.* Antibodies to hepatitis C virus in German blood donors. *Lancet* 1989; 2:324
21. Balık İ, Onul M, Kandilci S, *et al.* Çeşitli gruplarda hepatit C virus antikorlarının prevalansı. *Türk J Gastroenterohepatol* 1990; 1:55-8
22. Soykan İ, Yıldırım S, Akbulut H, *et al.* Kronik karaciğer hastalıklarında hepatit C virus antikor sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 402-4
23. Ertem S, Özitemiz Ö, Aydın A, *et al.* İzmir'de gebe kadınlarda anti-HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993; 4:591-3
24. Yenice N, Çolakoğlu E, Gül K, Canoruç F. Diyarbakır'da kan donörlerinde hepatit C virus antikor prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 41-2
25. Badur S. Hepatit C virusu infeksiyonunun serolojik tanısı. *Klimik Derg* 1990; 3:58-62
26. Gürbüz AK, Dağalp K, Gülşen M, *et al.* Hepatit C virus infeksiyonunda aile içi geçiş. *Gastroenteroloji* 1993; 4:405-8
27. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F, *et al.* Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded fingerstick device. *N Engl J Med* 1992; 326:721-5
28. McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:1-9
29. Geisler G, Alrdal T, Benneden J, *et al.* Monocyte function in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90:33-7
30. Hostetter MK. Handicaps to host defense: effect of hyperglycemia on C3 and Candida albicans. *Diabetes* 1990; 39:271-5
31. Hostetter MK, Krueger RA, Schmeting DJ. The biochemistry of opsonization: central role of the reactive thioester of third component of complement. *J Infect Dis* 1984; 150:653-61
32. Pozilli P, Pagani S, Arduini P, *et al.* In vitro determination of cell-mediated immune response in diabetic patients using a multiple intradermal antigen dispenser. *Diabetes Res* 1987; 6: 5-8
33. Kaye WA, Adri MN, Soelder JS, *et al.* Acquired defect in interleukin-2 production in patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315:920-4
34. Mc Cuish AC, Urbaniak SJ, Campbell CJ, *et al.* Phytohemagglutinin transformation and circulation lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1974; 25:908-12
35. Lemmark A. Insulin-dependent (type 1) diabetes: etiology, pathogenesis, and natural history. In: DeGroot LE, ed. *Endocrinology*. Vol. 2. Third ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:1423-35
36. Eisenbarth GS, Ziegler AG, Colman PA. Pathogenesis of insulin dependent (type 1) diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: A Waverly, 1994:216-39
37. Ludvigsson J, Afoke AO. Seasonality of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: values of C-peptide, insulin antibodies and haemoglobin A1C show evidence of more rapid loss of insulin secretion in epidemic patients. *Diabetologia* 1989; 32:84-91
38. Banatvala JE, Bryant J, Schemthaler G, *et al.* Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus in Britain, Austria and Australia. *Lancet* 1985; 1:1409-12
39. Rossini AA, Mordes JP, Like AA. Immunology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Annu Rev Immunol* 1985; 3:289-320
40. Gerling I, Neiman C, Chatterjee NK. Effect of coxsackievirus B4 infection in mice on expression of 64,000-Mr autoantigen and glucose sensitivity of islets before development of hyperglycemia. *Diabetes* 1988; 37:1419-25
41. King ML, Shaikh A, Bidwemm D, *et al.* Coxsackie-B-virus specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset type 1) diabetes mellitus. *Lancet* 1983; 1:1397-9
42. Suenaga K, Yoon JW. Association of B-cell-specific expression of endogenous retrovirus with development of insulinitis and diabetes in NOD mouse. *Diabetes* 1988; 37:1722-6
43. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type I diabetes. *Lancet* 1988; 2:1-4
44. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979; 300:1173-9
45. Hellquist LNB, Rhoads CJ, Taylor KW. Long-term biochemical changes in the islets of Langerhans in mice following infection with encephalomyocarditis virus. *Diabetologia* 1984; 26: 370-4
46. Taliani G, Poliandri G, Clementi C, *et al.* Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1992; 161 (Suppl.): S116