

# Kronik hepatit C hastalarında pegile-interferon ve ribavirin tedavisinin trigliserit indeks ve metabolik faktörler üzerine etkisi

## Effect of pegylated interferon and ribavirin on metabolic factors and triglyceride index in chronic hepatitis C patients

Betül KOYUNCU<sup>1</sup>, Zeynep ALTIN<sup>2</sup> , Serhat ÖZER<sup>3</sup>, Fatih ASLAN<sup>4</sup>, Belkıs ÜNSAL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uřak Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>3</sup>Artvin Devlet Hastanesi

<sup>4</sup>İstanbul Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul

<sup>5</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

### ÖZ

**Amaç:** Kronik hepatit C olgularının tedavisinde kullanılmakta olan pegile interferon alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) 2a/2b ve ribavirin tedavisinin trigliserit indeks ve metabolik faktörler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya 01.01.2005 ile 01.11.2012 tarihleri arasında Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik hepatit C tanısı alan, tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum ürik asit ve HCV-RNA (0., 12., 24., 48. ve 72. hafta) düzeyleri bakılan, yaşları 20 ile 75 arasında değişen toplam 165 hasta dahil edilmiştir. Tedavi yanıtına göre (kalıcı viral yanıt, relaps ve non-responder-yanıtsız) bu parametrelerin düzeyleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan 165 hastanın tamamı çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen 165 hastanın 91'inde kalıcı viral yanıt (SVR) alındı, 74'ünde ise kalıcı viral yanıt alınmadı (non SVR). Kalıcı viral yanıt alınmayan hastaların HCV-RNA düzeyleri kalıcı viral yanıt alınan hastalara göre yüksekti. Tek değerşkenli analizlerde kalıcı viral yanıt alınan ve alınmayan hastalarla yaş, 72.saat HOMA skoru, trombosit ve log 10 HCV-RNA arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Kalıcı viral yanıt alınan hastalar ile alınmayan hastalar arasında tek değerşkenli verilerde hem HOMA skoru hem de TyG indeks değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çok değerşkenli analiz uygulandığında da hem HOMA skoru hem de TyG indeks değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ve tedaviye etkisinin olmadığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Çalışmamıza göre hepatit C hastalarında HOMA skoruyla TyG indeksi arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. TyG indeks düzeyleriyle tedaviye yanıt arasında ise ilişki bulunmamıştır. TyG indeksinin hepatit C hastalarında güvenilirliğini araştıran prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** kronik hepatit c, trigliserit indeks, metabolik faktörler

### ABSTRACT

**Objective:** The study aimed to investigate the influence of ribavirin and pegylated interferon alfa 2a/2b combination therapy on metabolic factors and triglyceride index in chronic hepatitis C patients.

**Method:** A total of 165 chronic hepatitis C patients aged between 20 and 75 years with available uric acid and HCV-RNA levels examined at 0, 12, 24, 48, and 72 weeks and admitted to Gastroenterology Department of Atatürk Training and Research Hospital, Katip Çelebi University between January 2005 and January 2012 were enrolled. Patients were divided into groups based on therapy response (sustained viral response, relapse, and nonresponders) and the levels of the parameters were evaluated.

**Results:** All patients enrolled in our study were included in our investigation. SVR was achieved in 91 of 165 patients. HCV-RNA levels in patients without sustained viral response were higher than those without. In univariate analyzes, a significant relationship was found between age, 72 hour- HOMA score, platelet counts and log 10 HCV-RNA in patients with and without sustained viral response. In univariate analyzes a significant difference could not found between HOMA scores, and TyG levels. In multivariate analyzes a significant difference was not found between HOMA scores, and TyG index values, and their impact on treatment was not observed.

**Conclusion:** There is a significant correlation between HOMA score and TyG index in patients with hepatitis C according to our study results. Any correlation could not be found between the TyG index levels and the treatment response. There is a need for prospective studies investigating the reliability of the TyG index in hepatitis C patients.

**Keywords:** chronic hepatitis c, triglyceride index, metabolic factors

**Alındığı tarih:** 06.04.2018

**Kabul tarihi:** 01.10.2018

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Zeynep Altın, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bayraklı - İzmir - Türkiye  
**e-mail:** zeynldr@hotmail.com

*Bu çalışma, Betül Koyuncu'nun tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.*

**Yazarların ORCID bilgileri:**

Z.A. 0000-0003-3682-1479

## GİRİŐ

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü hepatit C virusu (HCV) ile enfekte olup, toplam 170-200 milyon insan hepatit C taşıyıcısı olarak rapor edilmektedir <sup>(1)</sup>. Ülkemiz HCV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde yer almakta olup, HCV sıklığı %1-3 arasındadır <sup>(2)</sup>. Gelişmiş ülkelerde akut viral hepatitlerin %20, kronik viral hepatitlerin %70, sirozla sonlanan viral hepatitlerin %40, hepatosellüler kanserlerin (HCC) %60 ve karaciğer transplantasyonu yapılan olguların %30'undan HCV sorumludur <sup>(3)</sup>. Kronik hepatit C tedavisinde ilk kez 1990 yılında "interferon (IFN) monoterapisi" uygulanmış, 1998 yılında "interferon ve ribavirin kombinasyonu" daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ )'nın tedavideki etkinliği, klerensinin hızlı ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle sınırlı olmuştur. Bu nedenle IFN'ların plazma yarı ömrünü uzatmak üzere pegile formları geliştirilmiştir. Ardından, pegile interferonlar (PEG-IFN) ile yapılan tedaviler konvansiyonel IFN ve ribavirin kombinasyonuna üstün bulunduğundan PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile genotip 1 olgularında %50-60, genotip 2 ve 3 olgularında ise %80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmiştir <sup>(4,6)</sup>. Ancak, psikiyatrik sorunlar, deri döküntüleri, ilaç uygulama yerinde olumsuz etkiler ve hemogram parametrelerinde düşüş belirtilmiştir. Epileptik ataklar ve tiroid sorunları de daha nadir de olsa raporlanmıştır <sup>(7)</sup>. Yan etkiler nedeniyle olguların %10-20'sinde tedavinin erken sonlandırılması gerekmektedir <sup>(8)</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 01.01.2005 ile 01.11.2012 tarihleri arasında Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik hepatit C tanısı alan, tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum ürik asit ve HCV-RNA (0., 12., 24., 48. ve 72. hafta) düzeyleri bakılan, yaşları 20 ile 75 arasında değişen toplam 165 hasta

dahil edilmiştir. Tedavi yanıtına göre (kalıcı viral yanıt, relaps ve non-responder-yanıtsız) bu parametrelerin düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında dahil edilme ve çalışma dışında bırakılma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

Dahil edilme kriterleri: Tedavilerinin tamamlanabildiği kronik viral hepatit C hastaları.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri: Takipsiz hastalar, kronik böbrek yetmezliği tanısı olanlar, herhangi solid organ veya hematolojik malignitesi olan olgular, HIV pozitifliği, gebelik.

Çalışmamızda, tedavisi tamamlanabilen kronik hepatit C hastalarında, tedavinin trigliserit-glukoz (TyG) indeksi üzerine olan etkisini araştırdık. TyG indeksi ise şu şekilde hesaplanmaktadır:

Çalışmamız, "Helsinki Deklarasyonu"na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya onay, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından verilmiştir.

## KLİNİK ve LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

Gastroenteroloji kliniğinde değerlendirilen ve tedavisi yapılan hastaların kayıtları (vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, laboratuvar parametreleri [ürik asit, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT), Alkalen Fosfataz (ALP), üre, kreatinin, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, Tiroid Situmulan Hormon (TSH), T3, T4 hormon, Alfa Fetoprotein (AFP), C-Reaktif Protein (CRP)], hematolojik parametreler, karaciğer biyopsileri ve üst abdominal ultrasonografi (USG) sonuçları retrospektif olarak Probel hasta kayıt sisteminden incelenmiştir. Elde edilen verilerden istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir.

## HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Patoloji preperatları, hastaları ve hastaların öykülerini bilmeyen patolog hekimler tarafından değerlendirilmiştir. İnceleme için en az 15 mm uzunluğunda biyopsi materyali veya en az 10 adet bütün halde

portal saha gerekliliği söz konusudur. Biyopsiler, modifiye Ishak skorlama sistemine göre sınıflandırılmıştır. Steatoz, yağ damlacıkları içeren hepatositlerin yüzdesi olarak tanımlanmıştır. %5'in altında olması halinde "yok", %5 ise "hafif", %5-30 arasında ise "hafif-orta" ve %30'un üzerindeyse "ağır" steatoz durumları tanımlanmıştır.

### ANTİVİRAL TEDAVİ TAKVİMİ

Hastalara 48 hafta boyunca haftada 180 mcg olacak şekilde PEG-IFN 2a (Pegasys; Roche, Basel, İsviçre) ve vücut ağırlığına göre (vücut ağırlığı 75 kg'den az olanlara günde 1,000 mg; 75 kg'den yukarıda olanlara ise günde 1,200 mg) ribavirin (RBV) tedavisi verildi. Standart tedavinin başlangıcından 24 hafta sonra PCR (polymerase chain reaction) ile serumda belirlenemeyecek miktarda HCV RNA olması şeklinde tanımlanan "viral yanıtın" elde edilememesi durumunda hastaların tedavileri kesilmiştir.

### İSTATİKSEL METOTLAR

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde belirtilirken, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde şeklinde açıklanmıştır. ANOVA, t-testi ve ki-kare testleri uygun şekilde kullanılmıştır. Ciddi nekroenflamatuvar aktivite, ciddi fibrozis ve kalıcı virolojik yanıt ile bağımsız şekilde ilişkili faktörleri değerlendirmek için "çoklu lojistik regresyon modelleri" kullanılmıştır. İlk modelde yaş, BMI, HOMA, Log HCV-RNA, DM, HT ve fibrozis, ikinci modelde yaş, BMI, TyG indeksi, Log HCV-RNA, DM, HT ve fibrozis parametreleri kullanılmıştır. Tüm analizler "Statistical Packages for the Social Sciences-SPSS-version 13,0" yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### BULGULAR

Hastalarımızın temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 165 hastanın 63'ü (%38) erkek, 102'si (%62) ise kadındır. Hastalarımızın ortalama yaşı 53,4±11,5 olarak belirlenmiştir. Hastalarımızın %28,5'i (n=47) ideal kilolu, %44,2'si (n=73) kilolu; %27,3'ü (n=45) ise obez

bulunmuştur. Kolesterol parametreleri (total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL) ortalama olarak normal sınırlarda belirlenmiştir. HOMA-IR skorlarının ortalaması, hasta grubumuzda 5,33±5,59 şeklinde bulunmuş olup, belirgin derecede yüksektir. Diyabetes

**Tablo 1. Kronik hepatit C hastalarının demografik verileri.**

Değişken	HCV (n=165)
Cinsiyet (E/K)	63/102
Yaş (yıl)	53,4±11,5 (56; 21-71)*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,65±4,54 (27,1; 17,6-42,2)
<25	47 (28,5)
25-29,9	73 (44,2)
≥30	45 (27,3)
Bel Çevresi (cm)	97,02±11,94 (97; 69-130)
AST (IU/L)	59,13±47,69 (48; 14-480)
ALT (IU/L)	69,55±49,54 (56; 13-373)
GGT (IU/L)	73,82±69,51 (47; 10-350)
Trombosit	209±72 (201; 21-440)
Total Kolesterol (mg/dL)	158,64±33,89 (159; 76-246)
Trigliserit (mg/dL)	114,94±58,51 (101; 23-400)
LDL-Kolesterol (mg/dL)	92,58±33,45 (89; 22-220)
HDL-Kolesterol (mg/dL)	45,19±14,71 (44; 15-106)
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	108,49±33,77 (98; 68-228)
Tokluk Kan Şekeri (mg/dL)	158,50±95,63 (124; 66-591)
HbA1C	5,83±1,53 (5,5; 3,1-11,2)
İnsülin (μU/mL)	18,57±14,90 (13,70; 2,0-88,2)
HOMA-IR	5,33±5,59 (3,42; 0,40-32,60)
Trigliserit İndeksi	8,59±0,54 (8,58; 7,01-10,40)
Ürik Asit	4,99±1,55 (4,80; 2,1-10,9)
Diabetes Mellitus (DM) (Var%/Yok%)	39 (23,6) / 126 (76,4)
Arteriyel Hipertansiyon (Var%/Yok%)	38 (23) / 127 (77)
Metabolik Sendrom (Var%/Yok%)	36 (21,8) / 129 (78,2)
Hipertürisemi (Var%/Yok%)	23/142
Viral genotip (1a/1b)	11/154
Log10 HCV-RNA	5,71±0,85 (5,74; 3,11-7,54)
Hızlı Viral Yanıt	48/117
Erken Viral Yanıt	94/71
Kalıcı Viral Yanıt Alınan/Kalıcı Viral Yanıt Alınmayan (SVR/non SVR)	91/74
Biyopsi sonucuna göre histoloji (n=150)	
Steatoz derecesi	n (%)
1 (5-33%)	111 (74)
2 (>33-66%)	24 (16)
3 (>66%)	15 (10)
Histolojik Aktivite İndeksi	n (%)
0 (0)	46 (30,7)
1 (1-8)	67 (44,7)
2 (9-18)	37 (24,7)
Fibrozis evresi	n (%)
0 (0)	14 (9,3)
1 (1-2)	53 (35,3)
2 (3-4)	43 (28,7)
3 (5-6)	40 (26,7)

\*Ortalama±Standart Sapma (ortanca; minimum-maksimum)

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, GGT: γ-glutamil transpeptidaz, LDL: Low-density Lipoprotein, HDL: High-density Lipoprotein HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insülin resistance Metabolik sendrom, ATP III kriterleri ile şu şekilde tanımlanmaktadır: bel çevresi erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm; kan basıncı ≥130/85 mmHg olması veya tedavi ile kontrol altında hipertansiyon tanısı olması; trigliserit ≥150 mg/dl; HDL erkeklerde <40 mg/dl ve kadınlarda <50 mg/dl; açlık plazma glukozu ≥100 mg/dl veya tedavi ile kontrol altında diyabetes mellitus olması.

mellitus, arteriyel hipertansiyon, metabolik sendrom ve hiperürisemi; hastalarımızın büyük çoğunluğunda belirlenmemiştir. Yüz elli dört hastada (%93,3) sorumlu ajan genotip 1b iken, 11 hastada (%6,7) genotip 1a'dır. Hastalarımızın %90,9'unda (n=150) steatoz belirlenmiş ve steatoz belirlenen hastaların %74'ünde hafif, %16'sında orta, %10'unda ise ciddi steatoz bulunmuştur. Histolojik aktivite indeksi; 46 hastada (%30,7) 0; 67 hastada (%44,7) 1 ve 37 hastada (%24,7) 2 olarak bulunmuştur. Fibrozis evresi ise 14 hastada (%9,3) 0; 53 hastada (%35,3) 1; 43 hasta-

**Tablo 2. Trigliseric İndeks ile değişkenlerin korelasyonu.**

	Trigliseric İndeksi	
	r	p
Yaş (yıl)	0,111	0,156
Vücut Kitle İndeksi (kg/mg <sup>2</sup> )	-0,018	0,818
Bel çevresi (cm)	-0,037	0,707
AST (IU/L)	0,002	0,975
ALT (IU/L)	0,070	0,373
GGT (IU/L)	0,219	0,005
Total Kolesterol (mg/dL)	0,079	0,313
LDL-Kolesterol (mg/dL)	0,026	0,743
HDL-Kolesterol (mg/dl)	-0,372	<0,001
İnsülin ( $\mu$ U/mL)	0,352	<0,001
HOMA	0,436	<0,001
HbA1c	0,304	0,002
Ürik Asit	0,075	0,359
Log10 HCV-RNA*	0,028	0,726
Trombosit	0,057	0,467
Steatoz derecesi	0,072	0,385
Histolojik Aktivite İndeksi	-0,062	0,452
Fibrozis	-0,038	0,644

**Tablo 3. HOMA skoruyla değişkenlerin korelasyonu.**

	HOMA Skoru	
	r	P
Yaş (yıl)	0,180	0,029
Vücut Kitle İndeksi (kg/mg <sup>2</sup> )	0,118	0,153
Bel çevresi (cm)	0,127	0,202
AST (IU/L)	0,168	0,042
ALT (IU/L)	0,154	0,063
GGT (IU/L)	0,263	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	-0,150	0,169
Trigliseric (mg/dL)	0,222	0,007
LDL-Kolesterol (mg/dL)	-0,136	0,100
HDL-Kolesterol (mg/dl)	-0,174	0,035
HbA1c	0,327	0,001
Ürik Asit	-0,041	0,629
Log10 HCV-RNA*	-0,004	0,960
Trombosit	-0,174	0,035
Steatoz derecesi	0,005	0,959
Histolojik Aktivite İndeksi	0,178	0,040
Fibrozis	0,287	0,001

da (%28,7) 2 ve 40 hastada (%26,7) 3 olarak belirlenmiştir.

TyG indeksi ile GGT, HDL-kolesterol, insülin, HOMA skoru ve HbA1c'nin anlamlı şekilde korele olduğu gözlemlendi (p değerleri sırasıyla: 0,005; <0,001; <0,001; <0,00 ve 0,002)

Çalışmamıza alınan 165 hastanın tamamı çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen 165 hastanın 91'inde kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilirken, 74'ünde ise KVY elde edilemedi (non KVY). KVY elde edilemeyen hastaların HCV-RNA düzeyleri KVY elde edilen hastalara göre yüksekti. Tek değişkenli analizlerde kalıcı viral yanıt elde edilen ve edilemeyen hastalarda cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi, total kolesterol, trigliseric, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, açlık plazma glukozu, HbA1c, insülin, HOMA skoru, TyG indeksi, 72. saat insülin, açlık plazma glukozu, TyG indeksi, steatoz derecesi, fibrozis ve histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4). Bununla beraber, yaş, 72. saatteki HOMA skoru, trombosit ve log 10 HCV-RNA arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Çok değişkenli analizlerde ise kalıcı viral yanıt elde edilen ve edilemeyen hastalarda yaş, HOMA skoru, DM ve HT varlığı ve yokluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla beraber, vücut kitle indeksi, log-10 HCV-RNA ve fibrozis arasında anlamlı bir ilişki belirlendi (Tablo 4).

Kalıcı viral yanıt elde edilen ve edilemeyen hastalar arasında tek değişkenli verilerde hem HOMA skoru hem de TyG indeksi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Çok değişkenli analiz uygulandığında da hem HOMA skoru hem de TyG indeksi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ve tedaviye etkisinin olmadığı gözlemlendi (Tablo 4).

## TARTIŞMA

İnsülin direnci kronik hepatit C hastalarında sıklıkla gözlenir<sup>(9,10)</sup>. Hepatit C hastalarında gözlenen bu durum, hepatik steatozla<sup>(11)</sup>, antiviral tedaviye yanıt-sızlık<sup>(12)</sup>, hepatik fibrozis<sup>(13)</sup> ve hepatokarsinogenezle<sup>(14)</sup> ilişkilidir. Hepatit C'nin neden olduğu moleküller

Tablo 3. HOMA skoruyla değişkenlerin korelasyonu.

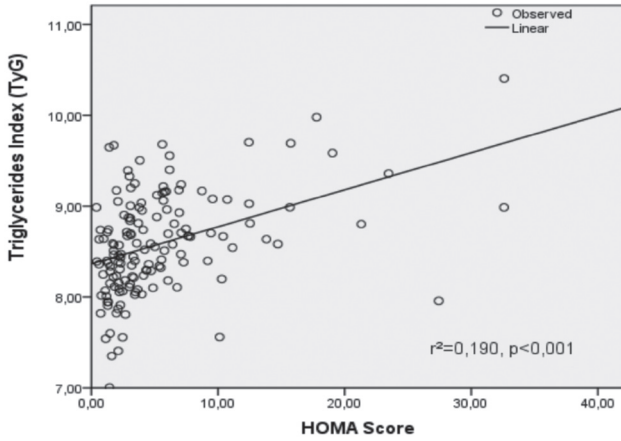
Değişken	SVR (n=91)	Non-SVR (n=74)	Tek Değişkenli Analiz (p)	Çok Değişkenli Analiz (OR %95 CI) (Model 1)	p	Çok Değişkenli Analiz (OR %95 CI) (Model)	p
Yaş (yıl)	51,38±12,74 (54)	55,92±9,15 (57)	0,037	0,973 (0,936-1,011)	0,163	1,032 (0,994-1,072)	0,101
Cinsiyet (E/K)	36/55	27/47	0,686				
Vücut Kitle İndeksi (kg/mg <sup>2</sup> )	27,09±4,59 (26,71)	28,33±4,39 (27,58)	0,080	0,914 (8,838-0,997)	0,044	1,087 (0,999-1,183)	0,052
Vücut Kitle İndeksi (kg/mg <sup>2</sup> )			0,170				
<25	30	17					
25-29,9	41	32					
≥30	20	25					
Bel çevresi (cm)	95,66±11,79 (96)	99,24±11,98 (98)	0,130				
AST (IU/L)	59,63±56,48 (46)	58,5±34,29 (50)	0,413				
ALT (IU/L)	69,81±49,22 (6)	69,23±50,30 (57,5)	0,813				
GGT (IU/L)	59,08±59,45 (41)	91,81±76,92 (69,5)	<0,001				
Total Kolesterol (mg/dL)	161,41±33,49 (163,5)	155,35±34,29 (149,5)	0,181				
Trigliserit (mg/dL)	118,75±65,40 (104)	110,41±49,13 (100)	0,582				
LDL-Kolesterol (mg/dL)	94,74±30,59 (92)	90,01±36,61 (86)	0,121				
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44,0±13,64 (43,5)	45,65±15,97 (45)	0,516				
Açlık Plazma Glikozu (mg/dL)	103,77±23,91 (98)	114,38±42,46 (98)	0,380				
HbA1c	7,39±13,52 (5,5)	8,19±14,24 (5,65)	0,393				
İnsülin (μU/mL)	18,13±16,5 (11,95)	19,08±12,82 (14,4)	0,086				
HOMA-IR	5,04±5,84 (3,08)	5,68±5,31 (3,99)	0,076	0,966 (0,890-1,050)	0,416		
TyG indeksi	8,57±0,55 (8,58)	8,62±0,53 (8,59)	0,959			1,261 (0,595-2,673)	0,544
İnsülin (μU/mL) (72. saat)	16,87±25,65 (10,95)	20,21±15,54 (14,6)	0,002				
Açlık Plazma Glukozu (72. saat)	108,51±71,55 (98)	11,05±39,02 (102)	0,099				
HOMA-IR (72. saat)	4,99±8,49 (2,68)	5,66±4,97 (3,88)	0,001				
TyG İndeksi (72. saat)	8,69±0,64 (8,72)	8,65±0,47 (8,58)	0,460				
Ürik Asit	4,98±1,53 (4,9)	4,99±1,58 (4,75)	0,868				
Trombosit	219,6±76,6 (209)	195,8±63,5 (189)	0,033				
Log10-HCV-RNA	5,51±0,96 (5,56)	5,95±0,64 (6,02)	0,001	0,470 (0,290-0,763)	0,002	2,223 (1,401-3,526)	0,001
Diyabetes Mellitus (Var/Yok)	19/74	20/54	0,355	1,724 (0,569-5,222)	0,336	0,932 (0,353-2,462)	0,887
Arteriyel Hipertansiyon (Var/Yok)	16/75	22/52	0,065	0,435 (0,171-1,110)	0,082	1,897 (0,782-4,603)	0,157
Metabolik Sendrom (Var/Yok)	21/70	15/59	0,664				
Steatoz derecesi			0,219				
1 (5-33%)	66	45					
2 (>33-66%)	10	14					
3 (>66%)	7	8					
Histolojik Aktivite İndeksi							
0 (0)	28	18					
1 (1-8)	32	35					
2 (9-18)	22	15					
Fibrozis				0,360 (0,120-0,959)	0,042	3,794 (1,367-10,531)	0,010
0 (0)	10	4					
1 (1-2)	34	19					
2 (3-4)	19	24					
3 (5-6)	19	21					

ve aktive olmuş inflamatuvar sitokinler hepatik inflamasyona yol açar. Ayrıca insülin ve lipid sinyal sistemini bozarak insülin direnci gelişiminde önemli rol oynar <sup>(15)</sup>. Bu yüzden Hepatit C hastalarında genel popülasyon ve diğer hepatobiliyer hastalıklara sahip olan bireylere göre daha sıklıkla insülin direnci gözlenir <sup>(16)</sup>. Bu hastalarda insülin direncini hesaplama yöntemine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, insülin direnci için, hiperinsulinemik klemp testi, HOMA skoru gibi testlere bakılmıştır <sup>(17-20)</sup>. Bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek

olmasına rağmen, hem pratikte kullanımları zordur hem de maliyet etkin değildir. Bu yüzden alternatif, daha ucuz ve pratik yöntemler araştırılmıştır. Bu yöntemlerden biri olan ve ilk olarak Simental-Mendia ve ark. <sup>(21)</sup> tarafından tanımlanan sağlıklı kişilerde periferik kan örneklerinden trigliserid ve glukoz değerleri baz alınarak insülin direnci hesaplanmıştır. Trigliserid indeksi olarak bilinen bu yöntemle göre, sağlıklı bireylerde sensitivite %84, spesifite %45, pozitif prediktif değer %81,1 ve negatif prediktif değer %84,8 olduğu bildirilmiştir. Daha sonra Guerro-



Romero ve ark. (22) bu yöntemi öglisemik hiperinsülinemik test ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre insülin direnci ölçümünde bu yöntemin %96,5 sensitivite ve %85,0 spesifite ile tanısal doğruluğu bildirilmiştir. Hepatit C enfeksiyonuyla insülin direnci arasındaki ilişkiyi bildiren randomize çalışmalardan sonra, bu yöntemin hepatit C'li hastalarda uygulanabileceği sonucuna varan bir çalışma yayınlanmıştır (23). Çalışmamızda da literatüre benzer olarak hepatit C hastalarında HOMA skoruyla trigliserid indeksi arasında anlamlı derecede korelasyon vardı (Tablo 2, Şekil 1).



Şekil 1. HOMA ile TyG indeksi korelasyonu.

Kronik hepatit C enfeksiyonunda steatoz genellikle gözlenir ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktördür (11). HCV core proteini serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunu indükler. HCV core proteini bunun yanında yağ asit sentaz, mikrozomal transport proteini ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR- $\gamma$ ) ve sterol bağlayıcı protein-1c yoluyla, VLDL, Trigliserid ve apolipoprotein B sekresyonunu düzenler. Böylece Hepatit C direkt olarak steatoza neden olur. Bununla beraber, insülin, hidrokümetil glutetil CoA redüktaz ve Asetil \_CoA karboksilaz aktivasyonu ile hepatik lipogenezini düzenler (24,25). Bunun yanında, fosfodiesteraz 3B'nin insülin tarafından düzenlenmesiyle lipoliz inhibe olur. Böylece insülinin etkisiyle hepatik steatoz da indüklenmiş olur. Literatüre göre hem non-alkolik karaciğer hastalığında hem de hepatit C'ye bağlı karaciğer hastalığı

ğında insülin direnciyle steatoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (26,27). Petta ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada, hepatit C hastalarında TyG indeksi ile steatoz arasında bağımsız ilişki saptanmıştır. Ancak çalışmamızda, hem HOMA skoruyla hem de TyG indeksiyle steatoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni çalışma grubumuzda Petta ve ark.'nın yaptığı çalışmanın tersine, steatoz derecesi yüksek olan hasta sayısının az olması olabilir (Tablo 1). Bunun açıklaması için olgu sayısı yüksek hastaların olduğu çalışmalara gereksinim vardır. Kronik hepatit C hastalarında insülin direnciyle fibrozisin progresyonu arasında ilişki gösterilmiştir (28). Hepatositlerin insülin yıkılmasında önemli rolleri vardır. Fibrozisle insülin klirensinin azaldığı ve böylece insülin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (29). Diğer yandan insülin direnci hepatik stellat hücreleri etkileyerek, konnektif doku büyüme faktörünü uyarır. Bu faktörün artışı ekstrasellüler matriksi artırarak fibrozisin ilerlemesine neden olmaktadır (30). Bunun yanında, hepatik lipid artışı serbest oksijen radikallerinin artışına neden olarak fibrozisin ilerlemesine neden olmaktadır (31). Tüm bu sonuçlara göre insülin farklı yollarla fibrozisin ilerlemesine neden olur ve oluşan fibrozis de kısır döngü oluşturur ve insülinin yıkılmasını engelleyerek insülin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda, TyG indeksi düzeyleriyle fibrozis arasında korelasyon saptanmazken, HOMA skorlarıyla fibrozis arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bunun nedeni bu çalışmada çalışılmamış olmasına rağmen, kronik hepatit C hastalarında TyG indeksinin insülin direncini göstermede HOMA skoru kadar etkili bir test olmadığını göstermiş olduğundan olabilir. Diğer açıdan hasta grubumuzda ileri derecede fibrozisi olan hasta sayısının az olması da bir neden olabilir. Bu iki durumun açıklanması için çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

İnsülin direnci kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkileyen bir faktördür (12). Bunu açıklamak için önerilen teorilerden birkaçı şunlardır: İnsülin direncini hepatik lipid sentezini arttırmaktadır. Hepatik

lipid artışı, HCV replikasyonu için uygun ortam oluşturmaktadır<sup>(32,33)</sup>. Artan viral yük tedaviye yanıt olumsuz yönde etkileyebilir. Diğer teoriye HCV core proteini supressor sitokin sinyal proteini (SOCS3) uyarır. HCV core proteini ile uyarılmış SOCS3 insülin reseptör substratlarının (IRS-1 ve IRS-2) protezomal degradasyonunu sağlar. Bu süreç insülin direnci oluşumuna neden olur<sup>(33)</sup>. SOCS3 aynı zamanda interferon-alfa ile indüklenen antiviral proteinlerin ekspresyonunu baskılar<sup>(34)</sup>. Tüm bu sonuçlar hem viral yükün artması hem de antiviral proteinlerin ekspresyonunda azalma tedaviye yanıtı azaltmaktadır. Çalışmamızda, hastaların %55,2'sinde kalıcı viral yanıt elde edildi. Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların HCV-RNA düzeyleri, kalıcı viral yanıt elde edilen hastalara göre yüksekti. Kalıcı viral yanıt elde edilen ile edilemeyen hastalar arasında hem HOMA skoru hem de TyG indeksi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Multivariante analiz uygulandığında da hem TyG indeksin hem de HOMA skorunun sonucunun tedaviye etkisinin olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızdaki bu farklılığın birkaç nedeni olabilir. Bunlardan ilki, çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle serum trigliserid düzeyinin ölçümünü etkileyen karıştırıcı etmen olması olabilir (gece yağlı yemek yemek gibi). İkincisi, TyG indeksin hepatit C hastalarında insülin klemp testi gibi spesifik ve sensitivitesi yüksek bir test ile doğruluğu yapılmamıştır. Belki hepatit C hastalarında insülin direnci gelişiminde birden çok faktör rol oynadığı için TyG indeksi hepatit C hastalarında insülin direncini değerlendirmede HOMA skoru kadar değerli olmayabilir. Çünkü çalışmamıza göre 0. ve 72. hafta HOMA skorları ve TyG indeksi değerlerinde farklılıklar mevcuttur. 72. hafta HOMA skorunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken, TyG indeksinde bu farklılık gözlenmemektedir. (Tablo 4) Diğer açıdan korelasyon parametrelerine bakıldığında, HOMA skoru ve TyG indeksinde, farklı parametrelerde korelasyonlar gözlenmektedir. (Tablo 2, 3). Bu durumu açıklamak için Hepatit C hastalarında TyG indeksinin doğruluğunu araştıran prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ

Çalışmamıza göre, hepatit C hastalarında HOMA skoruyla TyG indeksi arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. TyG indeksi düzeyleriyle tedaviye yanıt arasında ise ilişki bulunmamıştır. TyG indeksinin hepatit C hastalarında güvenilirliğini araştıran prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Marcellin P. Management of Patients with Viral Hepatitis, 2007 APHC, Paris France.
2. Akhan S. Hepatit C virüsü. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1911-29.
3. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. Guidelines. Gastroenterol Clin Biol. 2002;26:B312-B320.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
5. Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Hepatitis C. Standard of care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (eds). Hepatology, A Clinical Textbook. Germany: Flying Publisher, 2009:183-98.
6. Grace MJ, Bordens RW, Cutler DL. Peginterferons for the treatment of chronic hepatitis C. Hepatology Rev. 2005;2:3-9.
7. Aspinall RJ, Pockros PJ. Review article: The management of side effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:917-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02192.x>
8. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology. 2002;36(5 Suppl 1):237-44.
9. Deltenre P, Louvet A, Lemoine M, Mourad A, Fartoux L, Moreno C, Henrion J, Mathurin P, Serfaty L. Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. J Hepatol. 2011 Dec;55(6):1187-94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.010>
10. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 1999 Oct;30(4):1059-63. <https://doi.org/10.1002/hep.510300416>
11. Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. Liver Int. 2009 Mar;29(Suppl 2):26-37. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01950.x>
12. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, FernándezRodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology. 2005 Mar;128(3):636-41. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.049>
13. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study. Insulin

- resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):41-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.022>
14. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut.* 2005 Apr;54(4):533-9. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.052167>
  15. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1384-92. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.09012>
  16. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 Feb;134(2):416-23. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.010>
  17. Fattovich G, Covolo L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, et al. Italian Hepatitis C Cohort Study Collaborative Group. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int.* 2011 Jan;31(1):66-74. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02343.x>
  18. Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Clearance of HCV by Combination Therapy of Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin Improves Insulin Resistance. *Gut Liver.* 2009 Jun;3(2):108-15. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.2.108>
  19. Petta S, Cammà C, Di Marco V, Cabibi D, Ciminnisi S, Caldarella R, et al. Time course of insulin resistance during antiviral therapy in nondiabetic, non-cirrhotic patients with genotype 1 HCV infection. *Antivir Ther.* 2009;14(5):6319.
  20. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979 Sep;237(3):E214-23.
  21. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
  22. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3347-51. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
  23. Petta S, Di Marco V, Di Stefano R, Cabibi D, Cammà C, Marchesini G, Craxì A. TyG index, HOMA score and viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *J Viral Hepat.* 2011 Jul;18(7):e372-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01439.x>
  24. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, Weinman SA. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem.* 2005 Nov 11;280(45):37481-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506412200>
  25. Negro F. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatitis C virus-induced insulin resistance. *PPAR Res.* 2009;2009:483485. <https://doi.org/10.1155/2009/483485>
  26. Geelen MJ, Harris RA, Beynen AC, McCune SA. Short-term hormonal control of hepatic lipogenesis. *Diabetes.* 1980 Dec;29(12):1006-22. Review. <https://doi.org/10.2337/diab.29.12.1006>
  27. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res.* 2005 Oct;33(2):145-50. Epub 2005 Oct 3. <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.09.023>
  28. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Nishimura D, Goto T, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* 2006 Dec;101(12):2752-9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00835.x>
  29. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeier G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology.* 1994 Mar;19(3):616-27. <https://doi.org/10.1002/hep.1840190312>
  30. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2001 Oct;34(4 Pt 1):738-44. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.28055>
  31. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell.* 2000 Jul;6(1):77-86. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(05\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(05)00010-9)
  32. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, et al. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol.* 2007 Sep;9(9):1089-97. Epub 2007 Aug 26. Erratum in: *Nat Cell Biol.* 2007 Oct;9(10):1216 <https://doi.org/10.1038/ncb1631>
  33. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165(5):1499-508. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63408-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63408-6)
  34. Vlotides G, Sørensen AS, Kopp F, Zitzmann K, Cengic N, Brand S, et al. SOCS-1 and SOCS-3 inhibit IFN-alpha-induced expression of the antiviral proteins 2,5-OAS and MxA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 30;320(3):1007-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.051>