

Clinical Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume for Predicting the Severity of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B

Alpaslan Tanoglu¹, Ergenekon Karagoz², Asim Ulcay², Vedat Turhan²,

Muammer Kara¹, Yusuf Yazgan¹

¹ Department Gastroenterology, ² Department of Infection Disease, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Uskudar, Istanbul, Turkey

Abstract

In this study, we aimed to determine the clinical significance of the neutrophil to lymphocyte (NLR) ratio, mean platelet volume (MPV) and other biochemical parameters for predicting the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) infection. A total of 95 biopsy-proven naïve CHB cases patients were included in the study. The complete blood count variables including white blood cell, hemoglobin, hematocrit, platelet count, neutrophil, lymphocyte, MPV, and other routine biochemical parameters were tested. Liver biopsy samples were examined using the Ishak scoring system. Individuals with a fibrosis score of 0, 1 and 2 were included in Group 1 and 3,4,5 and 6 were included in Group 2. Data analyses were carried out using SPSS 15 software. Statistical significance was set at a p-value of less than 0.05. Of the 95 cases, 76 (80%) were men and 19 (20%) were women. The mean age of the patients was 39.91 ± 18.6 years, and 30 cases (31.5%) had HBeAg positivity. Fibrosis scores of 36 cases (37.8%) were greater than or equal to 3, whereas 59 cases (62.2%) had fibrosis scores less than 3. There was a significant difference between these two groups for NLR (Group 1; 2.38 ± 0.96 , Group 2; 1.64 ± 0.60 , $p < 0.001$) and MPV (Group 1; 8.13 ± 1.20 , Group 2; 8.77 ± 1.47 , $p < 0.05$). We have compared the receiver operating characteristic curves for the diagnostic performance of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, platelet count, NLR, MPV, and albumin identifying fibrosis in CHB and area under the curve values for these variables were 0.70, 0.49, 0.27, 0.20, 0.67, and 0.13, respectively. NLR values were significantly lower and MPV values were significantly higher in hepatitis B virus-infected patients with advanced liver fibrosis and can be defined as independent noninvasive predicting factors for hepatic fibrosis. Further studies are required to determine the associations between NLR, MPV and the severity of fibrosis in chronic hepatitis B patients.

Keywords: Chronic hepatitis B, mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio, liver fibrosis

(Rec.Date: Jul 31, 2015

Accept Date: Aug 26, 2015)

Corresponding Author: Alpaslan Tanoglu, Department Gastroenterology, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Uskudar, Istanbul Turkey

E-mail: alpaslantanoglu@yahoo.com

[Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Fibrozisinin Ciddiyetinin Belirlenmesinde Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi]

Alpaslan Tanoglu¹, Ergenekon Karagöz², Asım Ülçay², Vedat Turhan², Muammer Kara¹, Yusuf Yazgan¹

¹ Department Gastroenterology, ² Department of Infection Disease, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Uskudar, Istanbul Turkey

Özet

Bu çalışmada; kronik hepatit B hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ortalama trombosit hacmi (OTH) ve diğer biyokimyasal parametrelerin karaciğer fibrozisinin ciddiyetini belirlemedeki klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık. Karaciğer biyopsisi uygulanmış toplam 95 naif KHB hastası çalışmaya dahil edildi. Lökosit, trombosit, hemoglobin sayımı, nötrofil, lenfosit, OTH ve diğer rutin biyokimyasal parametreler test edildi. Ishak skorlama sistemine göre karaciğer biyopsi örnekleri incelendi. Fibrozis derecesi 0, 1 ve 2 olanlar Grup 1, fibrozis düzeyi 3 ve üzeri olanlar Grup 2 olarak belirlendi. Mevcut verilerimizin analizleri SPSS 15 programı ile gerçekleştirildi. 'p' değerinin <0,05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. 95 hastadan, 76'sı erkek (%80) ve 19'u kadındı (%20). Hastaların ortalama yaşı 39.91±18.6 yıldır, 30 vakanın (%31,5) HBeAg pozitifliği mevcuttu. 36 hastanın (%37,8) fibrozis skoru 3 ve üzerinde idi, buna karşılık 59 hastanın (%62,2) fibrozis skoru 3'ün altındaydı. İki grup arasında NLO (Group 1: 2,38±0,96, Group 2: 1,64 ± 0,60, p<0,001) ve OTH (Group 1: 8,13± 1,20, Group 2: 8,77 ± 1,47, p<0,05) açısından anlamlı farklılık mevcuttu. KHB hastalarında, fibrozis ciddiyetini ortaya koyabilecek tanısal performanslarını belirlemek amaçlı AST, ALT, trombosit, NLO, OTH ve albümin için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri çizildi ve kıyaslamalar yapıldı, eğri altında kalan alanlar sırasıyla 0,70, 0,49, 0,27, 0,20, 0,67 ve 0,13'tü. İleri düzeyde karaciğer fibrozisi olan KHB hastalarında, NLO düzeyleri anlamlı düzeyde düşük ve OTH düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek olduğundan bu iki parametre hepatik fibrozisi belirleme açısından bağımsız noninvazif belirteçler olarak tanımlanabilirler. Kronik hepatit B hastalarında, fibrozis ciddiyeti ile NLO ve OTH arasındaki ilişkiyi irdelenecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, karaciğer fibrozisi

(Rec.Date: Jul 31, 2015)

Accept Date: Aug 26, 2015)

Corresponding Author: Alpaslan Tanoglu, Department Gastroenterology, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Uskudar, Istanbul Turkey

E-mail: alpaslantanoglu@yahoo.com

Giriş

S Hepatit B virüs enfeksiyonu, tüm dünya çapında 400 milyonu aşkın bireyi etkileyen ve sonuçta siroz ve hepatoselüler kansere yol açarak ölümle sonuçlanan önemli bir sağlık sorunudur [1,2]. Bu enfeksiyondan etkilenmiş bireylerde karaciğer fibrozis derecesini belirlemek, bilimsel ve maliyet etkin tedavi yaklaşımı için temel basamaktır. Günümüzde karaciğer biyopsisi, karaciğerin fibrozis derecesini belirleme altın standart yöntemdir [3,4]. Ancak bu yöntemin invazif bir metot olması ve maliyet etkin bir yaklaşım olmaması, son yıllarda araştırmacıları invazif olmayan alternatif belirteçleri bulmaya yöneltmiştir [5-8].

Ortalama trombosit hacmi (OTH); tam kan sayımlarından elde edilen, trombosit fonksiyonu ve trombosit aktivasyonunun maliyet etkin ve invazif olmayan bir göstergesidir [9]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, OTH'nin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları ve serebrovasküler olaylar, otoimmün hastalıklar ve viral hepatit enfeksiyonlarında OTH seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [10-12]. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ise; yine tam kan sayımlarından kolaylıkla elde edilen düşük maliyetli ve invazif olmayan bir inflamasyon belirtecidir. Yapılan çalışmalarda; kronik inflamatuvar hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar, renal ve hepatik yetmezlikler, tiroid hastalıkları gibi durumlarda NLO'nun etkilendiği gösterilmiştir [13-15].

Bu çalışmada; OTH ve NLO parametrelerinin, kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda karaciğer fibrozisinin şiddetini belirlemede noninvazif göstergeler olup olamayacaklarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi yerel etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak taradığımız, sırasıyla hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji Servisi'ne başvurmuş ve yeni tanı konmuş 95 kronik hepatit B hastası (KHB) dahil edildi. Hepatit B yüzey antijeni 6 aydan uzun bir süredir pozitif olanlar, AST ve ALT düzeyleri yüksek seyredenler ve karaciğer biyopsi örnekleri KHB tanısı ile uyumlu raporlanan hastalar KHB hastası olarak kabul edildi. Bilinen kardiyak, renal, romatolojik, hematolojik, otoimmün, kronik enfeksiyöz, aterosklerotik damar hastalığı olanlar, hipertansif hastalar,

diyabetikler, malignite hastaları, KHB ile aynı zamanda HIV, hepatit C ve hepatit D virüsü ile de enfekte olan hastalar ve bu hastalıklara ait ilaçları kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların; yaş ve cinsiyet özel-likleri, OTH, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayımları, eritrosit dağılım genişliği (EDG), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) düzeyleri, trombosit sayıları, AST, ALT, albümin, total bilirubin, açlık kan şekeri ve protrombin zamanı bilgileri kaydedildi. Tam kan analizleri, biyokimya servisinin rutin uygulaması olarak örneklerin K-EDTA'lı tüplere alınmasından sonra yaklaşık olarak 1-2 saat içinde Cell-Dyn Sapphire (Abbott Diagnostics Division, Santa Clara, CA) ile yapıldı. Rutin kan tetkikleri ise yine biyokimya servisinin rutin uygulaması olarak örneklerin düz tüplere alınmasından sonra yaklaşık olarak 3 saat içinde Abbott Architect C16000 (Abbott Diagnostics Division, Santa Clara, CA) ile yapıldı. Karaciğer biyopsisi tüm hastalara uygulanmıştı ve histopatolojik inceleme Ishak skorumla sistemine göre yapıldı. Hastalar karaciğer fibrozis skorlarına göre iki gruba ayrıldı: Fibrozis derecesi 3'ten küçük olanlar (F0, F1, F2) Grup 1 ve fibrozis derecesi 3 ve üzerinde olanlar (F3,F4,F5,F6) Grup 2 olarak belirlendi.

Verilerimiz SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirildi; normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. İki grup arasında ortalamalar arasındaki farkın anlamlılığı normal dağılım gösteren gruplarda Student's t-Test, normal dağılıma uymayan gruplar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sürekli veriler arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Kategorik testler X2 testi ile değerlendirildi. Fibrozis ile yaş, OTH, NLO, EDG, trombosit sayısı, protrombin zamanı, AST, ALT, total bilirubin ve albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. OTH, NLO, AST, ALT, trombosit, hemoglobin, albümin, bilirubinin fibrozis derecesini ortaya koyabilecek tanısal performansını göstermek açısından ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 95 hastanın 76'sı erkek (%80), 19'u (%20) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 39,91±18,6 yıl (20-77 yıl) idi. 30 hastada (%31,5) HBeAg pozitifliği mevcuttu.

36 hastanın (%37,8) hastanın fibrozis skoru 3 ve üzerinde iken, 59 hastanın (%62,2) fibrozis skoru 3'ün altında idi (Tablo 1). HBVDNA, lenfosit, hemoglobin ve ALT değerleri açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 1). Fibrozis seviyesi ≥ 3 olan KHB hastalarında, fibrozis seviyesi <3 olan hastalara göre NLO seviyesi istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmıştı ($1,64\pm 0,6$ ve $2,38\pm 0,96$; $p<0,001$). Öte yandan yine fibrozis seviyesi ≥ 3 olan KHB hastalarında OTH seviyeleri, diğer gruba göre anlamlı düzeyde artmıştı ($8,77\pm 1,47$ fL ve $8,13\pm 1,2$ fL; $p=0,023$). EDG düzeyleri açısından 2 grup kıyaslandığında ise, fibrozis seviyesi yüksek olan grubun EDG seviyeleri diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti. ($12,73\pm 1,32$ ve $11,86\pm 0,74$; $p=0,001$) (Tablo1). Fibrozis düzeyi yüksek olan grubun AST, total bilirubin, protrombin zamanı ve açlık kan şekeri seviyeleri diğer gruba göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0,12$; $p=0,003$; $p=0,007$ ve $p=0,027$) (Tablo 1). Serum albümin düzeyleri ise, fibrozis seviyesi ≥ 2 olan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$).

Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin (AST, ALT, lökosit, trombosit, hemoglobin, NLO, OTH, EDG, protrombin zamanı, total bilirubin, albümin, açlık kan şekeri) tanısal performansını göstermek açısından çizilen ROC eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Eğri altında kalan alan sırasıyla NLO için 0,206, OTH için 0,671, EDG için 0,700 bulunmuştur (Tablo 2). Lojistik regresyon analizinde, karaciğer fibrozis seviyesini belirleyen bağımsız değişkenler olarak düşük albümin ve OTH seviyeleri ile artmış NLO, PTZ(INR) ve açlık kan şekeri değerleri olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız NLO ve OTH'nin bağımsız olarak ileri derece fibrozis ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,027$) (Tablo 3).

Tablo 1. Karaciğer fibrozis düzeyi 0-2 ve 3-6 olan vakaların biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri açısından karşılaştırılması

	Fibrozis derecesi	Hasta sayısı	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Nötrofil (x10 ³)	<3	59	4,73	1,389	0,000
	≥3	36	3,35	1,217	
Lenfosit (x10 ³)	<3	59	2,12	0,640	0,627
	≥3	36	2,19	0,769	
NLO	<3	59	2,38	0,968	0,000
	≥3	36	1,64	0,605	
OTH (fl)	<3	59	8,13	1,207	0,023
	≥3	36	8,77	1,476	
EDG (%)	<3	59	11,86	0,747	0,001
	≥3	36	12,73	1,321	
Lökosit (x10 ³)	<3	59	7,59	1,834	0,001
	≥3	36	6,22	1,870	
Trombosit (U/L)	<3	59	232,52	66,507	0,000
	≥3	36	170,07	72,434	
HBVDNA(IU/ml)	<3	59	122347472,1	640640169,9	0,466
	≥3	36	42029507,03	184867616,7	
Hemoglobin (g/dl)	<3	59	15,24	1,466	0,935
	≥3	36	15,37	9,199	
Total Bilirubin (mg/dl)	<3	59	0,796	0,388	0,003
	≥3	36	1,234	0,790	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	<3	59	84,63	13,598	0,027
	≥3	36	104,11	49,833	
PTZ (INR)	<3	59	12,91	1,487	0,007
	≥3	35	13,94	2,131	
Albumin (g/dl)	<3	59	4,25	0,371	0,000
	≥3	36	3,61	0,543	
ALT (U/l)	<3	59	88,93	78,520	0,533
	≥3	36	99,86	88,755	
AST (U/l)	<3	59	49,00	41,288	0,012
	≥3	36	82,80	70,354	

Tablo 2. ROC eğrisi olan biyokimyasal parametreler için eğri altında kalan alan tablosu

Parametreler	Eğri Altında Kalan Alan
AST	0,700
ALT	0,490
Lökosit	0,300
Trombosit	0,278
Hemoglobin	0,340
EDG	0,700
OTH	0,671
Protrombin zamanı	0,638
Albumin	0,136
Total Bilirubin	0,675
Açlık kan şekeri	0,645
NLO	0,206

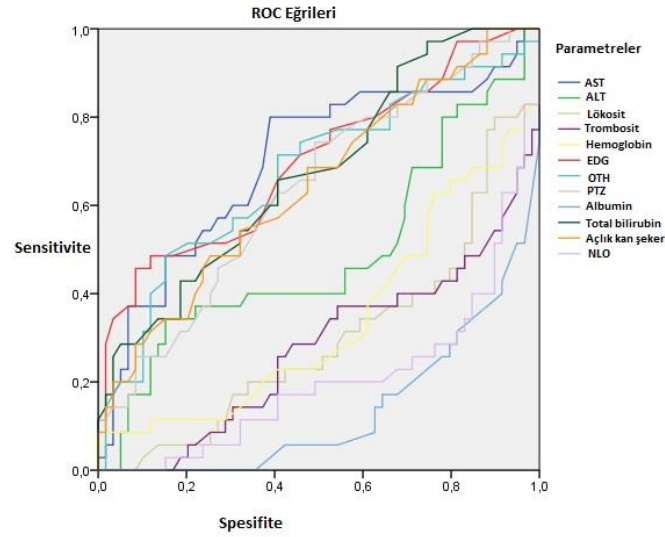
EDG: Eritrosit dağılım genişliği NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

OTH: Ortalama trombosit hacmi

Tablo 3. Lojistik regresyon analizine göre parametrelerin değerlendirilmesi

RİSK FAKTÖRÜ	RÖLATİF RİSK (95% Güven Aralığı)	p değeri
AST	1,002 (0,964-1,042)	0,907
ALT	0,993 (0,964-1,023)	0,653
Lökosit	0,627 (0,341-1,151)	0,132
Trombosit	1,007 (0,986-1,028)	0,515
Hemoglobin	1,018 (0,869-1,192)	0,828
EDG	1,454 (0,493-4,288)	0,497
OTH	2,513 (1,111-5,684)	0,027
Protrombin zamanı	2,198 (1,049-4,604)	0,037
Albumin	0,002 (0,000-0,086)	0,001
Total Bilirubin	3,979 (0,743-21,313)	0,107
Açlık kan şekeri	1,125 (1,020-1,242)	0,019
NLO	0,023 (0,001-0,378)	0,008

EDG: Eritrosit dağılım genişliği NLO: Nötrofil/lenfosit oranı OTH: Ortalama trombosit hacmi



Şekil 1. Karaciğer fibrozis ciddiyetini ortaya koyabilecek tanısal performanslarını belirlemek amaçlı AST, ALT, lökosit, trombosit, hemogloblin, PTZ, EDG, NLO, OTH, açlık kan şekeri, total bilirubin ve albümin için çizilen ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri (PTZ: protrombin zamanı, EDG: Eritrosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı)

Tartışma

Hepatit B virüs enfeksiyonu; siroz, hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açan önemli bir sağlık sorunudur [16,17]. Günümüzde kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların karaciğer fibrozis derecesini belirlemek açısından karaciğer biyopsisi altın standart olarak gösterilmektedir. Ancak ne yazık ki bu işlemin invazif bir girişim olması ve çeşitli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle, fibrozisi belirleyebilecek invazif olmayan alternatif belirteçler üzerinde bilimsel çalışmalar yoğunlaşmıştır [4]. Bu amaçla vücut kitle indeksi, trombosit sayısı, serum albümin, bilirubin, gama glutamil transpeptidaz, AST, HBVDNA düzeyleri gibi birçok parametre karaciğer fibrozis derecesini belirleyebilecek invazif olmayan parametreler olarak araştırılmıştır [18-20].

NLO, günlük pratikte kolayca elde edilebilen ve maliyet etkin bir inflamasyon belirtecidir. Literatürde ülseratif kolit, Crohn hastalığı, akut pankreatit gibi inflamatuvar durumlar ve kolorektal kanser, göğüs kanseri, akciğer kanseri, hepatosellüler kanser gibi malignitelerde NLO değişimlerini araştıran çalışmalar mevcuttur [21-23]. İlk olarak 2012 yılında, Alkhourri

ve arkadaşları [24], yağlı karaciğer hastalarında NLO'nun ilerlemiş hastalığa ve karaciğerde fibrozis gelişimine işaret edebileceği tezini araştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda, NLO'nun nonalkolik steatohepatitlilerde ve ileri düzeyde karaciğer fibrozisi gelişenlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulmuşlar ve yağlı karaciğer hastalarında NLO'nun ilerlemiş hastalık ve karaciğer fibrozisinin invazif olmayan bir belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çelikkilek ve arkadaşlarının [25] 89 karaciğer biyopsili KHB hastasında NLO ve aspartat aminotransferaz/platelet (APRI) skoruna baktıkları çalışmada, NLO'nun kronik hepatit B'li hastalarda histolojik aktivite indeksi (HAI) ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. 2014 yılında Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, inaktif hepatit B taşıyıcılarında NLO ile karaciğer fibrozisi arasındaki ilişki incelenmiştir [26]. Çalışma sonunda inaktif hepatit B taşıyıcılarında NLO ile histolojik aktivite indeksinin negatif korele olduğu ve NLO'nun diğer invazif olmayan biyokimyasal belirteçlerle birlikte karaciğer fibrozisinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da ileri seviyede fibrozisi olan hastaların NLO düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiş olup, NLO'nun diğer belirteçlerle kombine edildiğinde karaciğer fibrozisinin invazif olmayan bir göstergesi olabileceği değerlendirilmiştir.

OTH, trombosit boyutunun bir göstergesidir ve son yıllarda inflamasyon varlığının ve şiddetinin invazif olmayan bir göstergesi olarak literatürde yerini almıştır [9,18]. Kronik karaciğer hastalıklarında, dalakta trombositlerin birikmesi nedeniyle trombosit döngüsü kısalmakta, bunun sonucu olarak kemik iliğinde trombosit üretimi artmakta ve genç trombositlerin dolaşıma geçişi hızlanmaktadır. Buna ilave olarak KHB hastalarında, kronik inflamasyona bağlı olarak interlökin-1 seviyeleri artmakta ve bu artışa bağlı olarak da kemik iliğinde trombosit üretimi artmaktadır [27]. Tüm bu bilgiler doğrultusunda dolaşımdaki artmış sayıdaki genç trombositler nedeniyle OTH düzeylerinin KHB'li hastalarda artması beklenmektedir. Bu bilgilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, ileri derecede fibrozisi olan hastalarda OTH seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup OTH'nin KBH'li hastalarda karaciğer fibrozisinin invazif olmayan bir göstergesi olabileceğini düşünülmüştür. 2011 yılında Ekiz ve arkadaşları [28] 59 KHB'li hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş 25 sağlıklı kontrolde OTH değerlerini incelemişlerdir. Sağlıklı kontrol grubuna göre KHB'li hastalarda OTH anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu veriye ilave olarak KHB hastaları içinde fibrozis derecesi ileri seviyede olanlarda bizim çalışmamıza benzer şekilde OTH anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Yakın zamanda Hu ve arkadaşları [29] yaptıkları çalışmada, 17 akut hepatit B'li, 62 KHB'li, 41 kronik ciddi seyirli hepatit B'li hastada ve 58 sağlıklı kontrolde OTH değerlerini kıyaslamışlardır. Çalışmaları sonucunda KHB'li ve kronik ciddi seyirli hepatit B'li hastalarda karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilintili olarak OTH değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ülkemizden İnci ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise, 33 adet KBH'lı hastanın (fibrozis skoru 0-3 olan 23 hasta ve fibrozis skoru 3-6 olan 10 hasta) karaciğer fibrozis derecesine göre OTH düzeyleri kıyaslanmış olup, ileri derecede fibrozisi olanlarda OTH seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur [30]. Az sayıda hasta içermesine rağmen bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Kronik karaciğer hastalıklarının karaciğer sirozuna doğru ilerlediği durumlarda protrombin zamanının uzadığı bilinmekle birlikte, yapılan çalışmalarda protrombin zamanının karaciğer fibrozisinin net bir göstergesi olamayacağı bildirilmiştir [31,32]. Ancak bizim çalışmamızda lojistik regresyon analizi ile de uzamış protrombin zamanının ileri karaciğer fibrozisinin invazif olmayan bir göstergesi olabileceği gözlemlenmiştir. Öte yandan yakın zamanda yapılan bir çalışmada Wu ve arkadaşları yaptıkları lojistik regresyon analizi ve diğer analizler ile düşük albümin düzeylerinin, kronik hepatit B hastalarında ileri seviyedeki karaciğer fibrozisinin invazif olmayan bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir [33]. Bu sonucu destekler nitelikte, çalışmamızda yaptığımız lojistik regresyon analizi ile düşük albümin seviyelerinin KHB hastalarında ileri derecedeki karaciğer fibrozisine işaret edebileceği tespit edilmiştir. Ancak aynı analiz ile AST, ALT, HBVDNA düzeyleri, lökosit, trombosit ve total bilirubin düzeyleri kıyaslandığımızda düşük ve ileri seviyedeki fibrozisli olgular arasında istatistiki açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, göreceli olarak az sayıda hasta içermesi, daha önceden karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu bildirilen HBV genotiplerinin bilinmemesi çalışmamızın kısıtlı yönleri olarak sayılabilir. Ancak literatürle uyumlu sonuçlarımız olması çalışmamızı değerli kılmaktadır.

Sonuç olarak kronik HBV enfeksiyonunun takip ve tedavisinde karaciğer biyopsisi altın standart olarak değerini korumaktadır. Ancak biyopsi alternatifi olabilecek invazif olmayan biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, KHB

hastalarında NLO ve OTH'nin, diğer invazif olamayan parametrelerle kombine edildiğinde karaciğer fibrozis derecesinin maliyet etkin ve kolay elde edilebilir göstergeleri olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Block TM, Rawat S, Brosgart CL. Chronic hepatitis B: A wave of new therapies on the horizon. *Antiviral Res.* 2015;121:69-81.
2. Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection. *World J Hepatol.* 2015;7(11):1541-52.
3. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-52.
4. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S; Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263-83.
5. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. Fibroindex: a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007;45(2):297-306.
6. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, MacQuillan G, Speers D, Jeffrey G. Validation of the fibrotest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem.* 2003;49(3):450-4.
7. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51(10):1867-73.
8. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
9. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58.
10. Beyan C. Is mean platelet volume a predictive marker in patients with venous thrombosis? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6):670-1.
11. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1988;5(1):63-9.
12. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6):561-8.

13. Alkhouri N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2644-50.
14. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-7.
15. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(1):55-60.
16. Schinzari V, Barnaba V, Piconese S. Chronic HBV and HCV infections and cancer: synergy between viral and host factors. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jul 7. pii: S1198-743X(15)00688-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.026. [Epub ahead of print]
17. Elbahrawy A, Alaboudy A, El Moghazy W, Elwassief A, Alashker A, Abdallah AM. Occult hepatitis B virus infection in Egypt. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1671-8.
18. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgüneş N, Colak O, Gunduz A, Senates E, Ozaras R, Inci A, Tabak F. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(15-16):453-60.
19. Enomoto H, Bando Y, Nakamura H, Nishiguchi S, Koga M. Liver fibrosis markers of nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7427-35.
20. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12031-8.
21. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, Lesser M, Widmann WD. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2011;11(4):445-52.
22. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):217-24.
23. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(11):864-9.
24. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L, Zein NN, Feldstein AE. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32(2):297-302.
25. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsız G, Yurci A, Ozbakır O, Guven K, Yucesoy M. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol.* 2013;5(8):439-45.

26. Yilmaz B, Aydin H, Can G, Şentürk Z, Üstüner B, Yilmaz H, Öztürkler M, Roach EC, Korkmaz U, Kurt M, Çelebi A, Şentürk Ö, Hülagü S. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1325-8.
27. Purnak T, Olmez S, Torun S, Efe C, Sayilir A, Ozaslan E, Tenlik I, Kalkan IH, Beyazit Y, Yuksel O. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(1):41-6.
28. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altınbaş A, Çoban S, Yüksel I, Üsküdar O, Köklü S. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):162-5.
29. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(11):4207-13.
30. Inci A, Erus S. Mean Platelet Volume in Patients with Chronic Hepatitis B. *J Clin Anal Med*. 2015;6(4):458-60.
31. Liu WP, Xu DJ, Zhao LR, Lu ZH, Wang YH, Lang ZW, Wang GQ. The prediction and validation of liver fibrosis by a noninvasive model and validation in patients with chronic hepatitis B. *Zhonghua Neike Zazhi*. 2008;47(4):308-12.
32. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Mao YM, Zeng MD, Lu LG. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(9):1569-77.
33. Wu SD, Ni YJ, Liu LL, Li H, Lu LG, Wang JY. Establishment and validation of a simple noninvasive model to predict significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2012;6(1):360-8.