

Hepatit C'li hastalarda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranının anlamlı fibrozis tanısında etkinliği

The efficacy of mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio in the diagnosis of significant fibrosis in patients with hepatitis C

Ufuk Barış KUZU, Erkin ÖZTAŞ, Nuretdin SUNA, Zeliha SİRİTAŞ, Hakan YILDIZ, Muhammet Yener AKPINAR, Meral AKDOĞAN, Sabite KAÇAR, Zeki Mesut Yalın KILIÇ, Aydın Şeref KÖKSAL, Hale GÖKCAN, Mustafa KAPLAN, Ertuğrul KAYAÇETİN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: Hepatit C virüsü enfeksiyonlu hastalarda fibrozis derecelendirmesi için altın standart olan perkütan karaciğer biyopsi yerine kullanılabilen non-invaziv fibrozis modelleri geliştirilmektedir. Ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranı karaciğeri ilgilendiren birçok hastalıkta değerlendirilmiştir. Çalışmamızın amacı tam kan sayımından elde edilen ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranının hepatit C virüsü tanısı olan hastalarda non-invaziv fibrozis modeli olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2007-Şubat 2015 yılları arasında hepatoloji polikliniğimizde takipli hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranı değerleri, biyopsi öncesi hastalardan alınan kan örneğine göre değerlendirildi. Hastaların fibrozis derecesi İshak sistemine göre sınıflandırıldı (F0-1; Fibrozis yok-hafif ve $F \geq 2$; anlamlı fibrozis). Ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranının tanılma başarısı daha önce tanımlanmış olan non-invaziv modellerle (aspartat aminotransferaz-platelet ratio index ve FIB-4) karşılaştırıldı. **Bulgular:** Fibrozis derecesi ile ortalama trombosit hacmi arasında anlamlı korelasyon saptanırken nötrofil-lenfosit oranı ile fibrozis derecesi arasında korelasyon görülmedi. F0-1 hasta grubunda, $F \geq 2$ hasta grubuna göre ortalama trombosit hacmi anlamlı olarak düşüktü (sırası ile 8.2 vs. 9.1; $p=0.001$). Ancak nötrofil-lenfosit oranı değeri iki grup arasında farklı değildi (sırası ile 1,6 vs. 1,7; $p>0.05$). Ortalama trombosit hacminin 8.05 cut-off değerinde anlamlı fibrozisi ayırmadaki sensitivite ve spesivitesi sırası %80.9 ve %44.4 ölçüldü ($p<0.001$). Aspartat aminotransferaz-platelet ratio index ve FIB-4 ile karşılaştırıldığında ortalama trombosit hacminin tanılma başarısı bu modellere benzerdi ancak nötrofil-lenfosit oranının anlamlı fibrozisi ayırmada etkinliği saptanmadı. **Tartışma:** Ek bir maliyet getirmeyen ve kolay ulaşılabilen ortalama trombosit hacminin, hepatit C'li hastalarda anlamlı fibrozisi öngörmede non-invaziv bir metod olarak kullanılabilmesi görüldü. Ancak nötrofil-lenfosit oranının anlamlı fibrozis ayırımında yararlı olamayacağı saptandı.

Anahtar kelimeler: Karaciğer fibrozisi, hepatit C, ortalama trombosit hacmi, nötrofil-lenfosit oranı

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olup, kronik hepatitin önemli nedenleri arasındadır. İnsidansı tüm dünyada yaklaşık %1-5 arasında iken

Background and Aims: In patients infected with the hepatitis C virus, non-invasive fibrosis models are under development to replace percutaneous liver biopsy, the current gold standard for fibrosis (F) assessment. We analyzed mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio for several liver related illnesses to evaluate the usefulness of mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio, which are obtained by full blood count, as a non-invasive fibrosis model for patients diagnosed with the hepatitis C virus. **Materials and Method:** We analyzed the data of patients followed by our department between June 2007 and February 2015. A total of 101 patients were included in the study. Mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio values were taken in accordance with blood samples obtained before biopsy. The fibrosis levels of patients were classified according to the Ishak system (fibrosis 0-1, no/mild fibrosis; and fibrosis ≥ 2 , significant fibrosis). Diagnostic success of mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte ratio were compared with pre-defined non-invasive models (APRI and FIB-4). **Results:** There was significant correlation between fibrosis level and mean platelet volume, but no correlation between neutrophil-lymphocyte ratio and fibrosis assessment. The mean platelet volume was significantly lower in the fibrosis 0-1 patient group, in comparison to fibrosis ≥ 2 patient group, respectively (8.2 vs. 9.1; $p=0.001$). However, neutrophil-lymphocyte ratio values were not different for the two groups, respectively (1.6 vs. 1.7; $p>0.05$). At 8.05 cut-off value of mean platelet volume for the diagnosis of significant fibrosis, sensitivity and specificity were 80.9% and 44.4% ($p<0.001$), respectively. In comparison to APRI and FIB-4, diagnosis success of mean platelet volume was similar to these models, but no efficiency of neutrophil-lymphocyte ratio was found in the diagnosis of significant fibrosis. **Conclusion:** With easy access and no additional cost, mean platelet volume was found to be suitable as a non-invasive method for the diagnosis of significant fibrosis in hepatitis C virus patients. However, neutrophil-lymphocyte ratio was found to be incompatible for use in the diagnosis of significant fibrosis.

Key words: Liver fibrosis, hepatitis C, mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio

ülkemizde bu oran %1-2.4 arasında değişmektedir (1,2). Kronik hepatit C'li (KHC) hastalar progresif hepatoselüler inflamasyon nedeniyle fibrozis, siroz ve hepatoselüler kar-

İletişim: Ufuk Barış KUZU

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği
Kızılay Caddesi, 06100, Sıhhiye, Ankara Tel: +90 312 306 10 00
E-mail: ubarisk@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.07.2015 • **Kabul Tarihi:** 13.11.2015

sinom (HSK) gibi komplikasyonların gelişimi açısından risk altındadırlar (3). Yaklaşık 2-3 dekat içerisinde, KHC'li hastaların %20'sinde siroz ve %1-2 arasında ise HSK geliştiği bildirilmiştir (4). Bu hastalarda fibrozisin öngörülmesi ile tedavi etkinliği ve komplikasyon gelişimi arasında net bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle fibrozis derecesinin bilinmesi bu hasta grubunda oldukça önem taşımaktadır (2,5).

Günümüzde perkütan karaciğer biyopsisi fibrozisi değerlendirmede altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Karaciğerdeki fibrozisin yanı sıra nekroinflamatuvar aktivite, hepatosteatoz ve karaciğer tutulumu ile ilişkili diğer ko-morbid hastalıklar hakkında da bilgi vermesi diğer avantajlarıdır. Ancak invaziv bir işlem olması nedeniyle mortalite ile sonuçlanabilecek komplikasyonlara sahiptir. Ayrıca hastaların %84'ünde ağrıya sebep olması, bazı hastalarda kontrendike olması, tüm karaciğeri temsil etmemesi ve gözlemciler arasındaki yorum farkı diğer önemli dezavantajlarından (6). Bu nedenlerden dolayı hepatik fibrozisin tanı ve takibinde kullanılabilir daha güvenli ve non-invaziv olan modellere ihtiyaç duyulmuştur. Ancak bu modellerin çoğu ya karmaşık hesaplamalar gerektirmekte ya da rutinde çok sık kullanılmayan parametreleri (örnek: hyaluronan, laminin, procollagen III vs...) içermektedir (7,8).

Son yıllarda tam kan sayımına ait parametrelerden özellikle ortalama trombosit hacmi (OTH) ve nötrofil lenfosit oranının (NLO) çeşitli hastalıkların tanı veya prognozunu öngörmede etkin olduğunu gösteren yayınlar bildirilmiştir. Örnek olarak OTH'nin akut pankreatit veya akut koroner sendromun tanısı ve prognozunda, NLO'nun da akut apandisit tansında veya Behçet hastalığının takibinde kullanılabilirliği gösterilmiştir (9-12). Görüldüğü üzere inflamasyonun olduğu çeşitli hastalıklarda bu parametrelerin prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir. Aynı doğrultuda NLO ve OTH'nin etkinliği hepatosteatoz/steatohepatit, siroz, HSK ve viral hepatitler gibi karaciğeri ilgilendiren çeşitli alanlarda da değerlendirilmiştir (13-17).

Çalışmamızın amacı bu basit parametrelerin KHC'li hastalardaki hepatik fibrozisi saptamada etkinliğini değerlendirmek ve daha önce tanımlanmış olan non-invaziv modellerle etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 2007-Şubat 2015 yılları arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde HCV enfeksiyonu nedeni takipli hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Daha önce HCV enfeksiyonu nedeni ile tedavi edilmemiş, HCVRNA düzeyi pozitif (>50IU/ML; COBAS AmpliCor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems) ve perkütan karaciğer biyopsisi yapılan hastaların poliklinik bilgi kartları gözden geçirildi.

Kronik karaciğer hastalığına neden olan diğer hastalıkların eşlik ettiği (otoimmün hepatit, alkolik hepatit, non alkolik steatohepatit, Hepatit B virüsü vs), HSK veya başka organ sistemi malignitesi olan, aktif herhangi bir organ sistemi enfeksiyonu bulguları olan, splenektomi öyküsü olan, ko-morbid hastalığı olan (ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ileri evre kalp yetmezliği ve akut/kronik börek yetmezliği) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak trombosit fonksiyonlarını ve ölçülerini etkileyebilecek ilaç (antiagregan, antikoagülan, non steroid antiinflamatuvar ilaç vs...) kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi kliniğimizde hastalara ultrasonografi eşliğinde C17-gauge iğne biyopsisi ile perkütan olarak yapılmaktadır. Alınan örnekler %10 formalin ile fikse edildikten sonra parafin içine yerleştirilmektedir. Alınan örneğin 1 cm'den uzun olması ve 10'dan fazla portal alan görülmesi inceleme için yeterli kabul edilmekte ve spesimenler standart olarak hematoksilen eozin ve Masson's trikrom ile boyanmaktadır.

Fibrozisin evreleme (F) ve histolojik aktivite indeksleri (HAİ) İshak tarafından geliştirilen puanlama sistemine göre yorumlandı. Anlamli fibrozis ayırımında hastalar, F0-1; fibrozis yok-hafif ve $F \geq 2$; anlamli fibrozis olarak gruplandırıldı (18).

Çalışmada Kullanılan Modeller

Fibrozis yok-hafif ve anlamli fibrozise sahip hastalarının ayırımında "Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index" (APRI), "Fibrosis index based on the 4 factors" (FIB-4) ve tam kan sayımından elde edilen OTH ile NLO'nun etkinliklerine bakıldı (8).

Tam kan sayımı analizleri hastanemiz hematoloji laboratuvarında ethylenediaminetetraacetic asid içeren tüp te tam otomatik cihazlarda (Beckman Coulter LH 780 analyzer; High Wycombe, UK) çalışılmıştır.

APRI ve FIB-4 aşağıda verilen formüllere göre belirlendi (8):

$$APRI = [AST (U/LN)/PLT (10^9/L)] \times 100 (10); FIB-4 = \text{yaş (yıl)} \times AST (U/L) / ([PLT (10^9/L)] \times [ALT (U/L)]^{1/2})$$

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) bilgisayar program kullanılarak yapıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama (\pm standart sapma), gerektiğinde ortanca değer (çeyrekler arası aralık; 25.-75. percentiller) olarak, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) sunulmuştur. Sürekli değerler alan değişkenler için grupların karşılaştırılmasında Student's t-test, kategorik

değişkenler için grupların dağılımlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Çeşitli değişkenlerin ilişkisini belirlemek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan modellerin anlamlı fibrozisi ayırmada tanısal karar verici özellikleri receiver-operating characteristic (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Bu ayırım için kullanılan modellerin cut-off değerleri maksimum Youden index ($J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$)'ine göre hesaplandı. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri (PPV), negatif prediktif değeri (NPV) ve doğruluk oranı hesaplandı. Tip 1 hata düzeyinin % 5' in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 119 hasta içerisinde çalışmaya katılım kriterlerini taşımayan veya verilerine ulaşılamayan 18 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 101 KHC'li hasta İshak fibrozis skorlamasına göre yok/hafif fibrozis (F0-1) ile anlamlı fibrozis (F \geq 2) olarak gruplandırıldığında HAİ, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin gruplar arasında farklı olduğu görüldü. Çalışmada kullanılan non-invaziv fibrozis modelleri F0-1 ve F \geq 2 grupları arasında karşılaştırıldığında en belirgin fark APRI ve OTH'de izlendi (sırası ile 0.74 vs. 1.1; p=0.001 ve 8.2 vs. 9.1; p=0.001). FIB-4 modelinde de iki grup arasında anlamlı fark izlenirken (sırası ile 1.1 vs. 1.5; p=0.01),

NLO değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 1).

Bu modellerin anlamlı fibrozisin ayırımında ROC eğrisi ile analizinde en yüksek tanısal değere sahip model OTH idi; 8.05 cut-off değerinde sensitivite ve spesivitesi sırası %80.9 ve %44.4 (p<0.001) idi. APRI ve FIB-4 için cut off değeri sırası ile 0.61 ve 1.27 olarak kullanıldığında sensitivite ve spesivite sırası ile %78.7- 48.1 (p=0.001) ve %70.2- 58.5 (p=0.009) idi. Her üç modelin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında tanısal performans açısından istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı. NLO'nun ise anlamlı fibrozis ayırımında etkin olmadığı görüldü (p=0.460) (Tablo 2) (Şekil 1).

İshak fibrozis skoru ile çalışmada kullanılan non-invaziv fibrozis modellerinden APRI (r=0.353, p<0.001), FIB-4 (r=0.329, p=0.001) ve OTH (r=0.482, p<0.001) arasında aynı yönde anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 2) ancak NLO ile arasında ise korelasyon yoktu (r=0.129, p=0.197). Ek olarak İshak fibrozis skoru ile HAİ (r=0.489, p<0.001), ALT (r=0.369, p<0.001), AST (r=0.353, p<0.001) arasında aynı yönde ve trombosit sayısı (TS) (r=0.222, p=0.036) ile arasında ters yönde korelasyonu olduğu görüldü.

HAİ ile çalışmada kullanılan 4 model arasında APRI (r=0.369, p<0.001), FIB-4 (r=0.290, p=0.003) ve OTH (r=0.442, p<0.001) arasında aynı yönde korelasyon vardı ancak fibrozis skoruna benzer şekilde NLO (r=0.254, p=0.115) ile arasında ise korelasyon yoktu.

Tablo 1. Anlamlı fibrozis ayırımına göre hastaların klinik özellikleri ve histolojik/laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

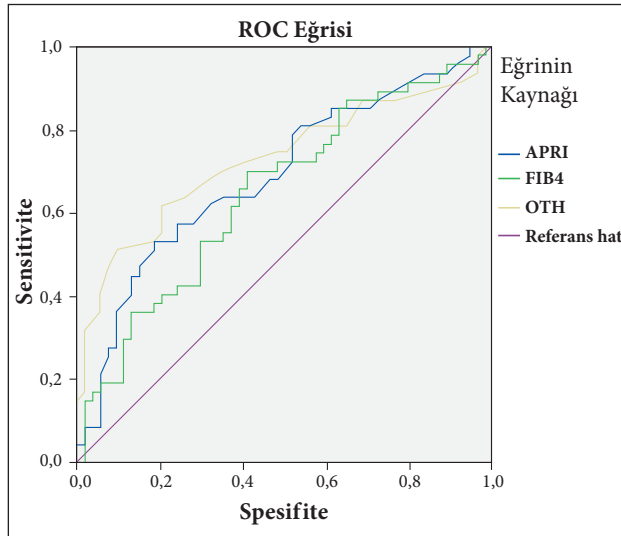
	Yok/Hafif Fibrozis F 0-1 (n=54)	Anlamlı Fibrozis F \geq 2 (n=47)	p Değeri
Yaş (yıl)	50.3 \pm 10.4	54.7 \pm 12.5	0.66
Erkek	35 (67.3)	19 (31.7)	0.09
ALT (U/L)	42 (14-432)	71 (16-440)	<0.001
AST (U/L)	35 (13-188)	51 (18-350)	0.001
Albümin (g/dL)	4.4 \pm 0.36	4.2 \pm 0.37	0.093
Total bilirübin (mg/dL)	0.7 (0.1-1.9)	0.7 (0.16-1.79)	0.392
INR	1.02 \pm 0.09	1.03 \pm 0.125	0.870
HCV-RNA (IU/mL)	4.3x10 ⁵ (15-7.7x10 ⁷)	5 x10 ⁵ (112-3.9x10 ⁸)	0.890
HAİ	5 (1-10)	8 (2-15)	<0.001
TS (x10 ³ /uL)	240 (81-468)	198 (124-411)	0.085
Lökosit (x10 ³ /uL)	6.3 \pm 1.6	6.3 \pm 2.3	0.867
Hb (g/dL)	13.9 \pm 1.83	14 \pm 2.1	0.735
Çalışmada kullanılan modeller			
APRI	0.74 (0.24-3.4)	1.1 (0.3-6.4)	0.001
FIB-4	1.1 (0.4-7.16)	1.5 (0.45-5.9)	0.01
OTH (fL)	8.2 \pm 0.6	9.1 \pm 1.1	0.001
NLO	1.6 (0.8-3.8)	1.7 (0.8-3.3)	0.512

ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. HCV: Hepatit C virüsü. HAİ: Histolojik aktivite indeksi. TS: Trombosit sayısı. Hb: Hemoglobin, APRI: Aspartate aminotransferase-platelet ratio index. FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors. OTH: Ortalama trombosit hacmi. NLO: Nötrofil lenfosit oranı.

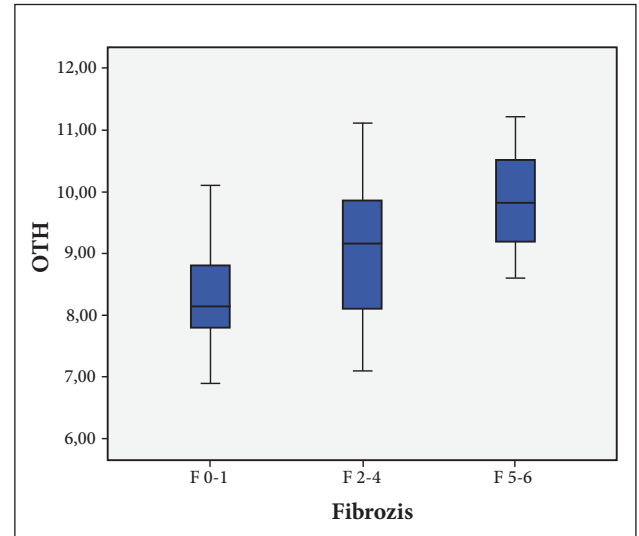
Tablo 2. APRI, FIB-4, OTH ve NLO'nun anlamlı fibrozis ayırımında tanısal performansı

Anlamlı Fibrozis (F \geq 2)				
	APRI	FIB-4	OTH	NLO
AUC	0.692	0.652	0.730	0.543
(95% CI)	(0.59-0.80)	(0.54-0.76)	(0.63-83)	(0.43-0.66)
p değeri	0.001	0.009	<0.001	0.460
Cut-off değeri	0.61	1.27	8.05	1,4
Sensitivite %	78.7	70.2	80.9	68.1
Spesifite %	48.1	58.5	44.4	38.9
PPD %	56.9	60	55.9	49.2
NPD %	72.2	68.9	72.7	58.3
Doğruluk oranı %	62.3	64	61.4	52.4

AUC: Eğri altında kalan alan. NPD: Negatif prediktif değer. PPD: Pozitif prediktif değer. APRI: Aspartate aminotransferase-platelet ratio index. FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors. OTH: Ortalama trombosit hacmi. NLO: Nötrofil lenfosit oranı.

**Şekil 1.** Anlamlı fibrozis tanısında APRI, FIB-4, OTH ve NLO için ROC eğrisi analizi.

APRI: Aspartate aminotransferase-platelet ratio index. FIB-4: Fibrosis index based on the 4 factors. OTH: Ortalama trombosit hacmi. NLO: Nötrofil lenfosit oranı. ROC: Alıcı işletim karakteristiği

**Şekil 2.** OTH'nin HCV'li hastalarda (fibrozis derecesine göre) dağılımı.

OTH: Ortalama trombosit hacmi

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonunda fibrozisin erken tespiti ve antiviral ajanlarla tedavisi, kompanse/dekompense karaciğer sirozu ve HSK'un gelişmeden önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın aktivitesini ve fibrozis derecelendirilmesinde kullanılan karaciğer biyopsisi şüphesiz kusursuz bir referans yöntem değildir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneğinin 2014 yılındaki HCV kılavuzunda, tedavi öncesinde karaciğer hastalığı şiddetini değerlendirmede non-invaziv modellerin karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilirliğini bildirmiştir (19).

Sunduğumuz çalışmamızda tam kan sayımından elde edilen OTH ve NLO'nun anlamlı fibrozisi ayırmadaki tanısal performansı değerlendirildi ve etkinlikleri APRI ve FIB-4 ile karşılaştırıldı.

İnflamasyon veya trombositopeni gibi durumlarda aktive olan trombositler normal trombositlere göre daha iri yapıda olup bu da OTH'nin artışına neden olmaktadır. Bu neden ile OTH'nin trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (20). Karaciğer yetmezliğinde trombositopeni, portal hipertansiyon

ve trombopoietin üretiminde azalma gibi nedenlere bağlı olarak sık karşılaşılan bir durumdur. Trombosit sayısındaki bu düşüş megakaryositlerin stimülasyonuna ve aktifleşmiş iri trombositlerin salınımına neden olmaktadır (21,22). Ayrıca önceki çalışmalarda OTH'nin inflamasyon ile ilişkili olduğu ve inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Örnek olarak ankilozan spondilit veya Behçet hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda salgılanan sitokinlerin kemik iliğinde megakaryopoiesi indükleyerek daha büyük trombositlerin salınımına bunun da OTH artışına neden olduğu bildirilmiştir. Kronik hepatitte karaciğerdeki inflamasyona neden olan interlökin-6'nın trombositleri aktive etmesi, OTH artışını açıklayabilecek diğer bir teoridir (23-25). Sonuçta, çalışmamızda OTH ile fibrozis arasında ve OTH ile HAİ arasında anlamlı korelasyon ve OTH ile TS arasında ters yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yukarıda bahsedilen etki ve sonuçlar OTH'nin hangi mekanizma ile fibrozis ayırımında non-invaziv bir model olarak kullanılabilceğini açıklayabilmektedir. OTH'nin kronik viral hepatitlerde fibrozis ile ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıda olup, referanslar 15,17 ve 26 çalışmamıza benzer şekilde non-invaziv fibrozis modeli olarak kullanılabilceğini göstermiştir.

Çalışma sonucumuza göre anlamlı fibrozisin ayırımında NLO'nun tanısal performansı oldukça düşük ve istatistiksel açıdan anlamsızdı. NLO'nun kronik viral hepatitlerdeki fibrozis ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda, bu modelin kullanılmasındaki etyopatolojik mekanizmayı inflamasyonun sürekliliğinden nötrofillerin ve düzenlenmesinden lenfositlerin sorumlu olması ile açıklamıştır. Bu çalışmaların bir kısmında HAİ ile NLO arasında ters yönde korelasyon bulunmuş ve lenfosit artışını karaciğer hasarındaki önemli rolüne bağlamıştır (16,27,28). Ancak çalışmamız dahil olmak üzere yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda hem NLO'nun fibrozisi olan hastalar arasındaki karşılaştırılması hem de fibrozis derecesi ile NLO arasındaki korelasyon

ilişkisi için farklı sonuçlar bildirilmiştir. NLO'nun egzersiz, sigara, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi bir çok komponentinden etkilenebilmesi nedeni ile farklı sonuçlar muhtemel bu etkilerden kaynaklanmaktadır (29-31).

Çalışmamızda OTH ve NLO'yu karşılaştırmak için APRI ve FIB-4 modellerini seçmemizin nedeni skorlama sisteminin kolay uygulanabilirliği ve daha yaygın olarak kullanılmış olmalarıydı. Yapılan analizlerde APRI ve FIB-4'ün KHC'li hastalardaki anlamlı fibrozisi ayırmada tanısal başarısı oldukça geniş bir aralığa dağılmakta olup çalışma sonucumuz bu veriler ile uyumluydu. Bu analizlerde APRI için anlamlı fibrozisi ayırmada sensitivite ve spesivitesi sırası ile %41-91 ve %47-95 (AUC: 0.69-0.88) arasında, FIB-4 için bu değerler sırası ile %37.6-74.3 ve %80.1-98.2 (AUC: 0.82-0.89) arasında bildirilmiştir (6). Çalışmamızda bu 4 non-invaziv metodun karşılaştırılmasında NLO'nun diğer metodlara göre tanısal performansının oldukça zayıf olduğu görüldü. Diğer 3 model değerlendirildiğinde OTH'nin daha önceki çalışmalarda tanımlanmış olan APRI ve FIB-4 metodları gibi anlamlı fibrozisin (F \geq 2) ayırımında kullanılabilceği görüldü. Ek olarak bu 3 modelin hepsi hem HAİ hem de Ishak fibrozis skorlaması ile korelasyonu mevcuttu ve AUC değerleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Çalışmamızın önemli sınırlaması retrospektif tasarım nedeniyle hastaların tedavi sonrası kontrollerinin eksik veya standart zamanlarda olmaması ve antiviral tedavinin bu modellere olan etkisinin saptanamamasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda; ek bir maliyet getirmeyen ve kolay ulaşılabilen OTH'nin, KHC'li hastalarda anlamlı fibrozisi öngörmeye non-invaziv bir model olarak kullanılabilceği görüldü. Ancak tanısal performansı suboptimal olan bu testin etkinliğinin doğrulanması veya farklı laboratuvar-klinik parametreler ile beraber kullanılarak tanısal etkinliğinin yükseltilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Dinçer D. Hepatit C epidemiyolojisi ve patogenezi. [Epidemiology and pathogenesis of hepatitis C]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3:77-80.
2. Ghany MG1, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
3. Gürel S, Eminler AT. Hepatit C doğal seyri ve kliniği [Natural and clinical course of hepatitis C]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3:81-6
4. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35-46.
5. Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther* 2010;15:281-91.
6. Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat* 2012;19:18-32.
7. Crockett SD, Kaltenbach T, Keeffe EB. Do we still need a liver biopsy? Are the serum fibrosis tests ready for prime time? *Clin Liver Dis* 2006;10:513-34.
8. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*, 2012;142:1293-302.

9. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:162-8.
10. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20:19-22.
11. Akkurt ZM, Türkcü FM, Uçmak D, et al. Behçet hastalığında artmış nötrofil/lenfosit oranı [The neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in patients with Behçet's disease]. *KÜ Tıp Fak Derg* 2014;16:4-11.
12. Dehghani MR, Taghipour-Sani L, Rezaei Y, Rostami R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J* 2014;66:622-8.
13. Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:435-41.
14. Kurt M, Onal IK, Sayilir AY, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1580-2.
15. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:453-60.
16. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:297-302.
17. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal* 2011;25:162-5.
18. Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014;61:373-95.
20. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
21. Aoki Y, Hirai K, Tanikawa K. Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis: Kinetics of indium-111 tropolone labelled platelets. *Eur J Nucl Med* 1993;20:123-9.
22. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993;7:104-13.
23. Koçer D, Sarıgüzel FM, Güler E, et al. MPV Değerinin Ankilozan Spondilitli Hastalarda Enflamasyon Belirteci Olarak Değerlendirilmesi [Evaluation of MPV Value as an Inflammatory Marker in Patients with Ankylosing Spondylitis]. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014;12:73-7.
24. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: Role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720-5.
25. Ekiz O, Balta I, Sen BB, et al. Mean platelet volume in recurrent aphthous stomatitis and Behçet disease. *Angiology* 2014;65:161-5.
26. Purnak T, Olmez S, Torun S, et al. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:41-6.
27. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, et al. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2013;5:439-45.
28. Yılmaz B, Aydın H, Can G, et al. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1325-8.
29. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:159-63.
30. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Eng J Med* 1989; 321: 924-8.
31. Wang R, Chen PJ, Chen WH. Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents. *Int J Sports Med* 2011;32:982-6.