

İnaktif Hepatit B Taşıyıcılarında Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Inactive Hepatitis B Carriers

Unal Uluca¹, Velat Sen¹, Ali Gunes¹, Ilhan Tan¹, Fesih Aktar¹, Ercan Cubuk¹,
Muhammed Nurullah Sabaz¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı inaktif Hepatit B virüs (HBV) taşıyıcılarında nötrofil lenfosit oranı (NLO) ile ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerini araştırmak ve HBV enfeksiyonunda NLO ve MPV ile inflamasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Otuz inaktif hepatit B virüs taşıyıcısı ve yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubu ile uyumlu 32 sağlıklı çocuk kontrol grubuna dahil edildi. Hem çalışma hem de kontrol grubunda beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayısı, NLO ve MPV'yi içeren tam kan sayımı parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: İnaktif HBV taşıyıcılar (11.9±3.4 yaş) ile kontrol grubu (11.0±2.7 yaş) arasında yaş ortalamaları yönünden fark yoktu (p=0.25). İnaktif HBV taşıyıcılar ile kontrol grubu arasında NLO (sırasıyla 2.90±3.24 ve 1.74±0.87, p=0.82) ve MPV değerleri (sırasıyla 7.9±1.0 fL ve 8.0±1.2 fL, p=0.86) yönünden de fark saptanmadı. Hem hasta hem de kontrol grubunda MPV ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r=-0.44, p=0.01; r=-0.36, p=0.04). Hasta grubunda MPV ile NLO arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.41, p=0.03).

Sonuç: İnaktif HBV taşıyıcılar ile kontroller karşılaştırıldığında NLO ve MPV değerleri farklı değildi. Bizim sonuçlarımız kronik HBV enfeksiyonunda kronikleşme ve inflamasyon durumunun belirlenmesinde NLO ve MPV değerlerinin uygun olmayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, kronisite, nötrofil-lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) levels in children with inactive hepatitis B virus (HBV) carriers and to evaluate the possible association between NLR, MPV and inflammation status in HBV infection.

Material and Method: Thirty inactive HBV carrier children and 32 age and gender matched healthy controls were enrolled as study group. Complete blood count parameters including white blood count, absolute neutrophil count and lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume were assessed in both study and the control groups.

Results: There was no significant difference in the mean age of inactive HBV carriers (11.9±3.4 years) and the control subjects (11.0±2.7 years) (p=0.25). No significant differences were found in NLR (2.90±3.24 and 1.74±0.87, respectively, p=0.82) and MPV levels (7.9±1.0fL and 8.0±1.2fL, respectively, p=0.86) between inactive HBV carriers and the controls. MPV was found to be inversely correlated with platelet count in both patients and the control groups (r=-0.44, p=0.01; r=-0.36, p=0.04, respectively). A positive correlation was found between NLR and MPV (r=0.41, p=0.03) in patient group.

Conclusion: NLR and MPV levels were not different in inactive HBV carrier children compared to the controls. Our results suggest that NLR and MPV values may not be appropriate for determining of chronicity and inflammation status in chronic HBV infection.

Key words: Hepatitis B, chronic, neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume

Gönderme tarihi / Received: 04.04.2015 Kabul tarihi / Accepted: 29.04.2015

İletişim: Yrd. Doç. Dr. Ünal Uluca, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Diyarbakır, Türkiye
Tel: 0 412 248 80 01 / 5787, Fax: +90 412 248 84 40, Email: ulucaunal@hotmail.com

GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olan ve 360 milyondan fazla kişiyi etkilediği düşünülen bir enfeksiyondur. Önemli uzun dönem komplikasyonlarından olan siroz tanısı için FibroScan gibi invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiş olmasına rağmen karaciğer biyopsisi hala nekroinflamasyon düzeyinin belirlenmesi ve tedavi kararı için başlıca yöntemdir (1). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntemdir ve kanama riski, ağrı şikayetine sebep olma, yanlış örnek alınma olasılığı gibi bazı olumsuz faktörler biyopsinin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır (2). Bu da invaziv olmayan tanı ve takip araçlarının önemini arttırmaktadır.

İnaktif HBV taşıyıcılar kronik hepatit B olgularının çoğunluğunu oluşturmakta ve çok az da olsa hepatoselüler karsinom (HCC) ve siroz geliştirebilmektedirler (3). Bu nedenle inaktif taşıyıcıların HCC ve siroz gelişimi açısından yakın takibi önemlidir. HCC riskinin nispeten nadir olması biyopsi gibi invaziv yöntemlerin kullanımını sınırlamamaktadır. Bu nedenle inaktif hepatit b taşıyıcılarında inflamasyon ve kronikleşme düzeyini belirlemek için invaziv olmayan yöntemlerin kullanımı önem kazanmaktadır.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi rutin olarak çalışılan tam kan sayımından elde edilebilen ucuz ve kolay ulaşılabilen bir belirteçlerdir. Nötrofil lenfosit oranı akut veya kronik viral hepatitlerde karaciğer yetersizliği tablosu olduğunda mortalitenin ön görülmesinde ve karaciğer nakli sonrası HCC nüksünün belirlenmesinde yol gösterici olabileceği ifade edilmektedir (4,5). İnaktif HBV taşıyıcılarında ise NLO'nun rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve yüksek

dereceli karaciğer fibrozislerinde NLO'nun daha düşük olduğu ifade edilmiştir (3). Bu durumda NLO hem akut ve kronik karaciğer hasarının gösterilmesinde, hem de malignite potansiyelinin öngörülmesinde yardımcı olabilir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) de ateroskleroz ile ilişkili hastalıklarda bir risk göstergesi olarak kullanılabileceği ifade edilen bir belirteç olmasının yanı sıra inflamasyonu yansıttığı da ifade edilmektedir (6,7). Ancak yağlı karaciğer ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğu ifade edilmesine rağmen hepatit B hastalarında böyle bir ilişkinin olup olmadığı net değildir (6).

Bu çalışmada inaktif hepatit B taşıyıcılarında NLO ve MPV'nin kronikleşme ve inflamasyonla ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onayı alındı. Çalışmaya Dicle Üniversitesi Çocuk Hastanesine Haziran 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında başvuran, en az 6 aydır hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği olan ve inaktif hepatit B taşıyıcılığı (Hepatit B virüs e antijeni (HBeAg) negatifliği ile beraber ardışık iki ölçümde ALT değerlerinin normal olması ve HBV DNA<2000 IU/ml olması) tanısı ile takipli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hepatit B virüs enfeksiyonu tanısı dışında sistemik hastalığı olan, batın ultrasonografisinde karaciğer parankiminde heterojenite olan, yağlı karaciğeri olan, hepatit B virüs enfeksiyonu nedeniyle halen tedavi almakta olan veya daha önceden tedavi almış ve tedavisi tamamlanmış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların verileri hastane elektronik veri tabanından geriye dönük olarak incelendi ve en son başvurudaki laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastaların

glukoz, ALT, gama glutamil transferaz (GGT), albümin, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve tam kan sayımından beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve MPV değerleri kaydedildi. Nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek NLO elde edildi. Kontrol grubuna yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından hasta grubu ile benzer, bilinen herhangi kronik hastalığı ve enfeksiyon bulgusu olmayan sağlıklı çocuklar dahil edildi. Kontrol grubundaki çocukların da tam kan sayımından beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV ve NLO değerleri kaydedildi. Tüm olguların kan sayımları hastane merkez laboratuvarına ait, düzenli olarak kontrolleri yapılan sabit bir cihazda (CELL-DYN 3700, ABD) ve standart miktarda EDTA içeren tüplere alınan kan örneklerinin çalışılmasıyla yapıldı.

İstatistiksel analiz

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise oran olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin istatistiğinde t test kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm verilerin analizi için SPSS 16.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya inaktif hepatit b taşıyıcı grubundan 30 hasta, kontrol grubundan ise 32 olgu dahil edildi. İnaktif HBV taşıyıcılar ile kontrol grubu arasında yaş (sırasıyla 11.9 ± 3.4 ve 11.0 ± 2.7) ve cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.25$ ve $p=0.37$) (Tablo 1). Gruplar beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.37$, $p=0.46$, $p=0.78$, $p=0.65$, $p=0.92$). Benzer şekilde gruplar arasında nötrofil lenfosit oranı ve MPV değerleri yönünden de anlamlı fark yoktu ($p=0.82$ ve $p=0.86$) (Tablo 1).

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda trombosit sayısı ile MPV arasında negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0.44$, $p=0.01$ ve $r=-0.36$, $p=0.04$). Hasta grubunda trombosit sayısı ile beyaz küre sayısı arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.46$, $p=0.01$). Hasta grubunda NLR ile MPV arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.41$, $p=0.03$).

TARTIŞMA

Güçlü immün yanıt hepatit B virüs enfeksiyonlarında virüsün ortadan kaldırılmasına katkı sağlar. Zayıf immünite ise virüsün kolay yayılmasına ve buna bağlı olarak kronik hepatit ve siroz gelişimine neden olabilir. Diğer taraftan bazı durumlarda immünite karaciğer hasarına katkıda da bulunabilir (3). Bu nedenle HBV ile enfekte bireylerde inflamasyon düzeyinin belirlenmesi hastaların takibi yönünden önemlidir. Karaciğerde enfeksiyonla ilişkili değişikliklerin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi etkili bir yöntem olmakla beraber invaziv bir yöntem olması kullanımını sınırlamaktadır (1,2). Bu nedenle basit, ucuz ve invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesi bu hastalarda kronikleşme düzeyinin

belirlenmesinde ve siroza gidişin öngörülmesinde önemlidir. Nitekim son zamanlarda karaciğerdeki doku değişikliklerin değerlendirilmesi ile ilgili olarak araştırılan

FibroScan ve doku elastografisi gibi invaziv olmayan yöntemlere ilgi gittikçe artmaktadır (1-3).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	İnaktif HBV taşıyıcılar (n=30)	Kontrol (n=32)	P
Yaş (yıl)	11.9±3.4	11.0±2.7	0.25
Cinsiyet (E/K)	18/12	17/13	0.37
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	7671±1822	7804±1234	0.46
Nötrofil sayısı (/mm ³)	4031±1195	4253±1057	0.78
Lenfosit sayısı(/mm ³)	2760±964	2669±578	0.65
NLO	2.90±3.24	1.74±0.87	0.82
Trombosit sayısı (10 ³ /mm ³)	302±89	301±54	0.92
MPV (fL)	7.9±1.0	8.0±1.2	0.86
ALT (IU/L)	29.9±11.3		
AST (IU/L)	29.0±9.6		
GGT (IU/L)	23.1±31.2		
Albumin (gr/dl)	3.9±0.3		
INR	1.1±0.7		
aPTT (IU/L)	27.4±2.8		

HBV: Hepatit B virüsü, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Nötrofil lenfosit oranı ve MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve karaciğer sirozu gibi çeşitli hastalıklarda kronik inflamasyonu gösteren belirteçler olarak kullanılabilmesi ifade edilmektedir (7).

Liu ve ark. karaciğer yetersizliği tablosu olan erişkin hepatit B olgularında NLO'nun 2,36 ve altındaki değerler için düşük mortalite riski ile, 6,12 ve üzerindeki değerler için ise yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (4). Benzer şekilde Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada da düşük NLO değerlerinin karaciğer yetersizliği olan erişkin hastalarda hem kontrol grubuna göre hem de kronik hepatit B grubuna göre daha yüksek olduğunu

saptamışlardır. Ancak bu çalışmada kronik hepatit B grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (8). Yılmaz ve arkadaşları erişkin inaktif hepatit B taşıyıcılarında fibrozis derecesi 2 ve üzerinde olan hastalarda NLO seviyesini anlamlı olarak düşük saptamışlardır (3). Yine erişkin yaş grubunda Çelikkalek ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kronik hepatit B'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda da önceki yapılan iki çalışmaya benzer şekilde kronik hepatit B grubu ile kontrol grubu arasında NLO yönünden fark saptanmadı. Sonuçlarımızı göre NLO inaktif hepatit B taşıyıcılarında kronikleşme ve inflamasyonu

değerlendirmede uygun bir belirteç değil gibi görünmektedir. İngilizce literatür taramasında çocukluk yaş grubu inaktif hepatit taşıyıcılarında NLO ile ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bilgilerimize göre bu çalışma çocukluk yaş grubunda bu ilişkiyi araştıran ilk yazı gibi görünmektedir.

Hu ve ark. erişkin yaş grubunda kronik ciddi hepatit B'li hastalarda MPV değerlerini akut hepatit B, kronik hepatit B ve kontrol grubundan daha yüksek saptamış, kronik hepatit B'li hastalarda ise MPV değerleri hem akut hepatit B hem de kontrol grubuna göre yüksek saptanmış (6). Han ve ark. karaciğer yetersizliği olan erişkin hepatit B hastalarının MPV değerlerini kronik hepatit B, siroz grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptamış (9). Karagöz ve ark. erişkin yaş grubunda yaptığı çalışmada karaciğer fibrozis skoru yüksek olan hepatit hastalarında MPV değerleri daha düşük saptanmıştır (10). Yapılan çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması

nedeniyle MPV'nin kronik hepatit B'li olgularda kronikleşme ve inflamasyon durumunu yansıtmada bir belirteç olarak kullanımına uygun olacağı yorumunu zorlaştırmaktadır (6,9-12). Çalışmamızda ise MPV değerleri inaktif hepatit B'li grup ile kontrol grubunda benzer saptandı. Sonuçlarımız ve önceki çalışmaların sonuçlarının tutarlı olmaması MPV'nin kronik hepatit B'li hastalarda kronikleşme ve inflamasyon göstergesi olarak kullanımına uygun olmadığı fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları, popülasyonun az olması, karaciğer biyopsilerinin olmaması ve kronik aktif hepatit grubunun olmamasıydı.

Sonuç olarak NLO ve NLR inaktif hepatit B hastalarında kronikleşme göstergesi ve inflamasyon belirteci olarak kullanıma uygun görünmemekle beraber sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle daha geniş hasta serileriyle prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, Kelly D, Mieli-Vergani G, European Society of Pediatric Gastroenterology H, Nutrition. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Hepatology* 2013;59:814-29.
2. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O, Guven K, Yucesoy M. Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World Journal of Hepatology* 2013;5:439-45.
3. Yilmaz B, Aydin H, Can G, Senturk Z, Ustuner B, Yilmaz H, Ozturkler M, Roach EC, Korkmaz U, Kurt M, Celebi A, Senturk O, Hulagu S. The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014;26:1325-28.
4. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Journal of Viral Hepatitis* 2014;21:499-507.
5. Xiao GQ, Liu C, Liu DL, Yang JY, Yan LN. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2013;19:8398-407.
6. Hu Y, Lou Y, Chen Y, Mao W. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2014;7:4207-213.
7. Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, Karaaslan E, Taskin S, Butun I, Demir O. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor : International medical journal of experimental and clinical research* 2015;21:298-303.
8. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *International Journal of Clinical Practice* 2014;68:1034-40.
9. Han L, Han T, Nie C, Zhang Q, Cai J. Elevated mean platelet volume is associated with poor short term outcomes in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2014.
10. Karagoz E, Ulcay A, Tanoglu A, Kara M, Turhan V, Erdem H, Oncul O, Gorenek L. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014;26:1320-24.
11. Qi XT, Wan F, Lou Y, Ye B, Wu D. The mean platelet volume is a potential biomarker for cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. *Hepato-gastroenterology* 2014;61:456-59.
12. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes 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. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2013;125:453-60.