

Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu Olan Kişilerde Ortalama Trombosit Hacminin Araştırılması

Investigation of Mean Platelet Volume in People with Chronic Hepatitis C Virus Infection

Vicdan KÖKSALDI MOTOR,^a
Ömer EVİRGEN,^a
Yusuf ÖNLEN,^a
Erkan YULA,^b
Eyüp BÜYÜKKAYA,^c
M. Murat ÇELİK,^d
Erhan YENGİL^e

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
^bTıbbi Mikrobiyoloji AD,
^cKardiyoloji AD,
^dİç Hastalıkları AD,
^eAile Hekimliği AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2012

Bu çalışma, XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (12-15 Nisan 2012, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur (Poster no: PS04-07).

Yazışma Adresi/Correspondence:
Vicdan KÖKSALDI MOTOR
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD, Hatay,
TÜRKİYE/TURKEY
vicdanmotor@yahoo.com.tr

doi: 10.5336/medsci.2012-32123

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Amaç: Ortalama trombosit hacmi, rutin tam kan sayımı cihazı ile belirlenebilen bir parametredir ve trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile paralellik gösterir. Ateroskleroz fizyopatolojisinde trombosit aktivasyon ve agregasyonu önemli rol oynamaktadır. Trombosit aktivasyonunun bir belirleyicisi olan ortalama trombosit hacmi, ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda hepatit C virüsünün aterosklerozla ilişkisini araştıran pek çok çalışma dikkati çekmektedir. Bu çalışmada kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan kişilerde ortalama trombosit hacminin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu ile takip edilen 141 kişi hasta grubunu, bilinen bir rahatsızlığı olmayan 107 kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu tanısı olan hastalar ve kontrol grubunun verileri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Hasta grubu, yaş ortalaması 53,5±12 olan 57 (%40,4) erkek ve 84 (%59,6) kadından oluşuyordu. Kontrol grubu ise 40 (%37,4) erkek ve 67 (%62,6) kadından oluşmaktaydı yaş ortalaması 53,2±12,8 yıl olarak hesaplandı. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan kişilerde trombosit sayısı azalırken, ortalama trombosit hacminin arttığı saptandı. Ortalama trombosit hacmi düzeyinin; hastanın genotipi, RNA ve alanin aminotransferaz düzeylerinden etkilenmediği gözlemlendi. **Sonuç:** Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan kişilerde ortalama trombosit hacminin anlamlı olarak yüksek bulunması, hepatit C virüs enfeksiyonu ile ateroskleroz riski arasında bağlantı kuran diğer araştırmaları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz; hepatit C; platelet aktivasyonu

ABSTRACT Objective: The mean platelet volume is a parameter routinely determined by complete blood count analyzer, and it is correlates with platelet function and activation. Platelet activation and aggregation play an important role in the pathophysiology of atherosclerosis. The mean platelet volume, which is a marker of platelet activation, is considered as a risk factor for atherothrombosis. Especially in recent years, many studies investigating the relationship between hepatitis C virus and atherosclerosis is noteworthy. The aim of the present study was to investigate mean platelet volume in people with chronic hepatitis C virus infection. **Material and Methods:** The patient group was constituted by 141 patients followed up due to chronic hepatitis C virus infection, while 107 healthy subjects acted as the control group. The data of patients with chronic hepatitis C virus infection and the control group were analyzed retrospectively. **Results:** The patients with chronic hepatitis C virus infection had a mean age of 53.5±12, 57 years, there were 57 (40.4%) males and 84 (59.6%) females. In the control group, there were 40 (37.4%) males and 67 (62.6%) females, and mean age was calculated as 53.2±12.8 years. While the platelet count was decreased in subjects with chronic hepatitis C virus infection, the mean platelet volume was increased. **Conclusion:** It was observed that mean platelet volume levels were not affected by the patient's genotype, RNA and alanine aminotransferase levels. The mean platelet volume was significantly higher in patients with chronic hepatitis C virus infection and this supported other investigations that established a connection between hepatitis C virus infection and the risk of atherothrombosis.

Key Words: Atherosclerosis; hepatitis C; platelet activation

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):1037-41

Hepatit C Virüsü (HCV) dünyada oldukça yaygın olup, yaklaşık 180 milyon kişi bu virüs ile enfektir.¹ Kronik HCV enfeksiyonu seyirinde esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit, porfiriya kutanea tarda gibi ekstrahepatik bulgular görülebilmektedir. Dermatolojik, endokrin, hematolojik, nörolojik, renal ve oftalmik fonksiyonlar üzerine virüsün direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Trombositopeni, kronik HCV enfeksiyonu seyirinde görülebilen hematolojik bir bulgudur.²⁻⁴

Ortalama trombosit hacmi (MPV) rutin kan sayımı ile tespit edilebilen ve trombosit boyutunu yansıtan bir parametredir. Trombosit boyutu, trombosit fonksiyon ve aktivasyonu ile ilişkilidir.^{5,6} Büyük trombositler, normal boyutta olanlardan daha trombojenik ve aktiftir.⁷⁻⁹ Ateroskleroz fizyopatolojisinde trombosit aktivasyon ve agregasyonu önemli rol oynar.^{10,11} Trombosit aktivasyonunun bir belirleyicisi olan MPV, aterotromboz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹² Koroner kalp hastalığı olanlarda miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak MPV'nin arttığı tespit edilmiştir. Bunun dışında yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyon, hipotiroidizm, obezite, akut iskemik atak, diyabet gibi hastalığı olanlarda ve sigara içenlerde de trombosit boyutunun arttığı bildirilmiştir.⁵

Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde MPV düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kronik HCV enfeksiyonu ile takip edilen 141 kişi hasta grubunu, bilinen bir rahatsızlığı olmayan 107 kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubu hastaneye check-up amacıyla başvuran, ICD kodu Z00 (Yakınma veya bilinen teşhisi olmayan kişilerin genel muayene ve incelenmesi) olan ve kontrol sonunda reçete düzenlenmeyen kişilerden oluşturuldu. Serumda HCV antikor (anti HCV) elektrokemilüminesans yöntemi (Cobas e601, Roche, Japonya) ile tespit edildi. HCV RNA Roche firmasına ait AmpliPrep/TaqMan cihazı ile HCV genotip ise Auto Lipa, Profi Blot cihazı ile üretici

firmanın talimatları doğrultusunda tespit edildi. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi OLYMPUS AU640 biyokimya cihazı ile ölçüldü (Beckman Coulter, California, ABD). Referans aralığı 0-55 U/L). Hemogram değerleri CELL-DYN 3700 cihazında impedans ve optik yöntem kullanılarak tespit edildi. Kronik HCV enfeksiyonu ile takip edilen kişilerin tedavi öncesi yapılan tetkikleri değerlendirildi. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı alan kişiler ve kontrol grubunun tüm verileri retrospektif olarak incelendi.

Veriler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; kategorik değişkenler için Ki-kare testi, sürekli değişkenler için Students' t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. MPV düzeyini etkileyen faktörlerin ortaya konması amacıyla çok değişkenli Regresyon Analizi yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubu, yaş ortalaması 53,5±12 olan 57 (% 40,4) erkek ve 84 (% 59,6) kadından oluşuyordu. Kontrol grubu ise 40 (%37,4) erkek ve 67 (%62,6) kadından oluşmaktaydı ve yaş ortalaması 53.2±12.8 yıl olarak hesaplandı. Hasta grubunun tümünde anti HCV pozitif bulundu. Kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde trombosit sayısı (PLT) azalırken, MPV'nin arttığı saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında PLT ve MPV karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yetmişaltı hastanın HCV genotip sonuçlarına ulaşıldı. Elliüç kişide genotip 1b tespit edilirken, 23

TABLO 1: Gruplar arasında cinsiyet, yaş, trombosit ve ortalama trombosit hacmi düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=141)	Kontrol (n=107)	p
Cinsiyet (E/K)	57/84	40/67	0,626
Yaş (yıl)	53,5±12	53,2±12,8	0,845
PLT (1x10 ⁹ /µl)	215,43±71,12	278,90±69,51	0,000
MPV (fl)	8,49±1,11	7,35±0,70	0,000

E: Erkek; K: Kadın; PLT: Trombosit; MPV: Ortalama trombosit hacmi.

TABLO 2: Hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı.

Genotip	n (%)
1	9 (11,8)
1b	53 (69,7)
2	3 (4)
2a	4 (5,3)
2a/2c	2 (2,6)
4	2 (2,6)
4a	3 (4)
Toplam	76 (100)

kişide 1b dışı genotiplere rastlandı. Genotip sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Genotip 1b'ye sahip hastaların PLT ve MPV sonuçları 1b dışı genotiplere sahip hastalarla karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,817$, $p=0,345$). Hasta grubunun verilerine bakıldığında 111 hastada HCV RNA pozitif bulunurken (maksimum 45900000 IU/ml), 30 hastada negatif saptandı.

Kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerin 105'inde ALT değerleri normal sınırlardayken, 36'sında yüksek düzeylerde tespit edildi (8-453 U/L). HCV RNA pozitif ve negatif hastalar MPV açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,744$). Benzer şekilde ALT değerleri normal ve yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında yine MPV yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,705$) (Tablo 3). MPV düzeyinin; hastanın genotipi, RNA ve ALT düzeylerinden etkilenmediği gözlemlendi.

MPV düzeyini etkileyen faktörlerin ortaya konması amacıyla regresyon analizi yapıldı. MPV düzeyi ile PLT sayısı, ALT değerlerinin normal veya yüksek olması, HCV RNA'nın negatif veya pozitif olması arasında hafif bir doğrusal ilişki vardı ($R^2=0,174$). Uygulanan regresyon modelinde bu doğrusal ilişkiye ALT seviyesi ve HCV RNA düzeyi katkıda bulunmazken, yalnızca PLT sayısının katkıda bulunduğu gözlemlendi ($p=0,0005$). Çoklu regresyon modelinde diğer değişkenler sabit kalmak

TABLO 3: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olan kişilerde genotip, HCV RNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine göre PLT ve MPV düzeylerinin karşılaştırılması.

	HCV genotip		p*
	Genotip 1b (n=53)	1b dışı genotipler (n=23)	
PLT ($1 \times 10^9/\mu\text{l}$) medyan (min-max)	206,000 (100,000-397,000)	207,000 (61,000-343,000)	0,817
MPV (fl) medyan (min-max)	8,60 (6,9-11,1)	8,00 (7,1-12,8)	0,345
	HCV RNA		p
	Pozitif (n=111)	Negatif (n=30)	
PLT ($1 \times 10^9/\mu\text{l}$) (ortalama \pm SD)	212,703 \pm 71,213	225,500 \pm 71,071	0,384
MPV (fl) (ortalama \pm SD)	8,50 \pm 1,09	8,43 \pm 1,17	0,744
	Alanin aminotransferaz (ALT)		p
	Yüksek ALT (n=36)	Normal ALT (n=105)	
PLT ($1 \times 10^9/\mu\text{l}$) (ortalama \pm SD)	186,861 \pm 62,663	225,219 \pm 71,475	0,005
MPV (fl) (ortalama \pm SD)	8,55 \pm 1,29	8,47 \pm 1,03	0,705

* Mann-Whitney U testi kullanıldı.

PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, SD: Standart sapma.

TABLO 4: Ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyini etkileyen değişkenler arasında uygulanan regresyon analizi.

	Standardize edilmiş sabitler		Standardize sabitler	t	p	B için %95 güven aralığı	
	B	Standart hata				Beta	Alt limit
Constant	10,028	0,521		19,251	0,000	8,998	11,058
ALT	-0,156	0,209	-0,062	-0,747	0,456	-0,569	0,257
HCV RNA	-0,028	0,217	-0,010	-0,129	0,897	-0,456	0,401
PLT	-0,006	0,001	-0,390	19,251	0,000	-0,009	-0,004

Bağımlı değişken: MPV.

PLT: Trombosit; MPV: Ortalama trombosit hacmi; HCV: Hepatit C virüs; ALT: Alanin aminotransferaz.

şartıyla PLT değişkeninde bir birimlik artışa karşılık MPV düzeyinde meydana gelecek değişim miktarı -0.006 olarak bulundu (Tablo 4).

TARTIŞMA

Enfeksiyon ve ateroskleroz arasındaki bağlantı ilk olarak 1978 yılında Fabficant ve ark. tarafından rapor edilmiştir.¹³ Daha sonra yapılan çalışmalarda *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, periyodontal *Porphyromonas gingivalis*, Herpes Simplex virüs, Sitomegalovirüs, Hepatit A ve İnfluenza virus gibi enfeksiyon etkenlerinin ateroskleroza neden olabileceği öne sürülmüştür.¹⁴⁻¹⁸ Ateroskleroza neden olabileceği düşünülen bu enfeksiyon etkenlerinin patogenezdaki rolleri ise tam olarak anlaşılamamıştır.^{14,15}

Benzer şekilde son yıllarda HCV'nin aterosklerozla ilişkisini araştıran pek çok çalışma dikkati çekmektedir.¹⁴⁻²⁴ HCV enfeksiyonunun immün sistemi harekete geçirerek, ateroskleroz gelişimi için önemli olan inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HCV; diabetes mellitus, metabolik sendrom ve hepatik steatoz gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri sayılan metabolik komplikasyonlarla da ilişkili bulunmuştur.^{16,24}

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) aterosklerotik değişikliklerin önemli bir göstergesidir.²⁵ HCV enfeksiyonu olan hastalarda karotis plağı ve KİMK ölçümlerinin yapıldığı çalışmaları sunan bir derlemede, karotis aterosklerotik plak varlığı ve KİMK, HCV enfeksiyonu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁸ Vassalle ve ark.nın yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında HCV, anjiyografik olarak tanı alan koroner arter hastalarında bağımsız bir belirleyici olarak raporlanmıştır.²⁶ Yine başka bir çalışmada, HCV enfeksiyonlu hastalar hem erken, hem de ileri ateroskleroz gelişimi için yüksek riskli bulunmuştur. Bu çalışmada HCV ve HCV ilişkili steatozun, sistemik inflamatuvar reaksiyon ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ateroskleroza neden olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların rutin olarak ateroskleroz açısından taranması önerilmektedir.²²

Bütün bu araştırmalara rağmen HCV enfeksiyonu ile ateroskleroz arasında bir bağlantı bulamayan çalışmalar da mevcuttur.^{24,27,28} Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde arteriyel sertliğin rolü bilinmektedir ve son yıllarda klinik uygulaması giderek artmaktadır.²⁹ Adam ve ark. hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada HCV ile arteriyel sertlik arasında bir ilişki bulamamışlardır.³⁰

MPV, trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Büyük trombositler, küçük olanlardan hem enzimatik, hem de metabolik olarak daha aktiftir. Yüksek intraselüler tromboksan A₂ düzeyleri ile P selektin ve GpIIb/IIIa gibi artmış prokoagülan yüzey proteinleri içerirler. Bu yüzden büyük trombositler protrombotik potansiyele sahiptirler.³¹ Akut miyokardiyal iskemi, akut miyokardiyal infarkt, koroner ateroskleroz ve serebrovasküler olaylar gibi aterotrombotik hastalıklarda MPV değerlerinin arttığı gösterilmiştir.^{32,33} Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerin MPV değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001). HCV enfeksiyonunun aterosklerozla bağlantısını araştıran ve değişik bulgularla bu bağlantıyı ispatlayan diğer çalışmalarda MPV bakılmamıştır. Şahin ve ark. hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun trombosit parametreleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, MPV değerini HCV pozitif hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.³⁴ Fakat bu çalışma ateroskleroz açısından ele alınmamıştır.³⁴

Ülkemizde HCV enfeksiyonlarında genotip 1b en sık rastlanan HCV genotipidir.³⁵ Çalışmamızda da %69,7 oranı ile en sık genotip 1b tespit edilmiştir. Genotipler arasında MPV düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda genotip 1b ve 1b dışı genotipler karşılaştırıldığında, gruplar arasında MPV düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmedi ancak bu konuda geniş serili başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, MPV rutin kan sayımı ile tespit edilebilen basit bir testtir ve aterotromboz için bir risk faktörü kabul edilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda MPV'nin anlamlı olarak yüksek bulunması, HCV enfeksiyonu ile aterotromboz riski arasında bağlantı kuran diğer araştırmaları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5(9):558-67.
2. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p.2157-85.
3. Louie KS, Micallef JM, Pimenta JM, Forssen UM. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J Viral Hepat* 2011;18(1):1-7.
4. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12(3):611-36.
5. Turhan O, Coban E, Inan D, Yalcin AN. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease. *Med Sci Monit* 2010;16(4):CR202-5.
6. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32(5):443-60.
7. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
8. Ordu S, Albayrak ES, Alemdar R, Aydın M, Yazıcı M, Özhan H. [Mean platelet volume in patients with congestive heart failure]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21(3):343-8.
9. Keskin S, Gürler M, Temeloğlu E, Çelebi A, Alicanoğlu R, Ekizoğlu İ. [Relation between mean platelet volume and risk factors for coronary heart disease]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(4):380-4.
10. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-90.
11. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, Frenneaux MP. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. *Platelets* 2003;14(1):3-7.
12. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-87.
13. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978;148(1):335-40.
14. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Hashimoto H, et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 2003;67(1):26-30.
15. Carrillo-Córdova LD, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Atherosclerosis and chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2012;11(4):574-5.
16. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT, et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2011. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.016.
17. Vassalle C. Hepatitis C virus and atherosclerosis in a close and dangerous liaison. *Atherosclerosis* 2012;221(2):319-20.
18. Aslam F, Alam M, Lakkis NM. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis* 2010;209(2):340-3.
19. Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Hori S, Yamamoto Y, Yamashina A. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2003;166(2): 401-3.
20. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002;359(9301):133-5.
21. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S, et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol* 2012. doi 10.1007/s00535-012-0610-3.
22. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012;221(2):496-502.
23. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012;55(5): 1317-23.
24. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat* 2012;19(4):271-7.
25. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III33-8.
26. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004;90(5):565-6.
27. Völzke H, Schwahn C, Wolff B, Mentel R, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of atherosclerosis in a general population. *Atherosclerosis* 2004; 174(1):99-103.
28. Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, Nieto FJ, Gaydos CA. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):e53-6.
29. Yıldız M, Aykan AÇ, Hasdemir H. Assessment of arterial stiffness with pulse wave velocity or augmentation index: which method is the best? *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(1): 214-7.
30. Adam FU, Torun D, Yigit F, Ozelsancak R, Sezer S, Ozdemir FN, et al. Determination of the impact of hepatitis C virus on insulin resistance and arterial stiffness in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2008;30(4):411-5.
31. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22(17):1561-71.
32. Kiliçli-Camur N, Demirtunç R, Konuralp C, Eskiser A, Başaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005;11(8): CR387-92.
33. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622-6.
34. Şahin İ, Eminbeyli L, Dolu F, Melek Y, Güler H, Öztürk V. [Investigating effects of hepatitis C virus on platelet parameters in hemodialysis patients]. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2006;15(1):37-42.
35. Çiftçi İH, Er H, Aşık G, Aktepe OC, Altındiş M. [The distribution of genotype of the hepatitis C virus (HCV) RNA positive patients]. *The Medical Journal of Kocatepe* 2009;10:21-4.