



Kronik Hepatit C Hastalarında Doğrudan Etkili Antiviral Tedavi Etkinliğinin ve Tedavi Sonrası Fibrozisin Non-İnvaziv Belirteçlerle Değerlendirilmesi

Evaluation of Direct-Acting Antiviral Therapy Efficacy and Post-Treatment Fibrosis with Noninvasive Markers in Patients with Chronic Hepatitis C

Fatma Seda KEÇELİ¹(iD), Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU²(iD), Güliz EVİK³(iD),
Elif ŞAHİN HORASAN³(iD), Ali KAYA³(iD)

¹ Tarsus Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

² Manisa Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Makale atfı: Keçeli FS, Şahinoğlu MS, Evik G, Şahin Horasan E, Kaya A. Kronik hepatit C hastalarında doğrudan etkili antiviral tedavi etkinliğinin ve tedavi sonrası fibrozisin non-invaziv belirteçlerle değerlendirilmesi. FLORA 2023;28(4):668-679.

ÖZ

Giriş: Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Doğrudan etkili antivirallerle (DEA) tedavi edilen hastalarda karaciğer fibrozis durumu, gözetim ve yönetim için önemlidir. Karaciğer fibrozisini değerlendirmede "aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index" (APRI) ve fibrozis-4 (FIB-4), kullanılacak non-invaziv yöntemlerdendir. Çalışmamızda yeni DEA'ların tedavi etkinliklerinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemde APRI ve FIB-4 skorlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 113 hasta dahil edildi. Tedavi rejimi seçimi; virüs genotipine ve hasta faktörlerine (siroz varlığı, daha önceki tedavi öyküsü gibi) göre belirlendi. Tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı tedavinin birinci ve üçüncü aylarında (tedavisi altı ay olan hastalarda altıncı ayda) ve tedavi sonrası üçüncü ve altıncı aylarda HCV-RNA, hemogram, ALT ve AST değerleri kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası APRI, FIB-4 skorları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 52'yd ve %51.3 (58)'ü kadın, %48.7 (55)'si erkekti. Hastaların %53.1 (60)'inde tedavi naifti. Baskın olan genotip, hastaların %47.8 (54)'inde mevcut olan genotip 1b'yd. Hastaların %21.2 (24)'sinin komorbiditesi vardı. En sık görülen komorbidite hipertansiyondu (n= 14). DEA tedavisi sonrası kalıcı viral yanıt %100 bulundu. Tedavi sonu ALT, AST ortalama değerleriyle birlikte APRI ve FIB-4 skor ortalamaları, tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Sonuç: DEA'lar yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiline sahip olması nedeniyle güvenle kullanılabilir. APRI ve FIB-4, fibrozisin değerlendirilmesinde faydalı olabilecek non-invaziv yöntemlerdendir.

Anahtar Kelimeler: APRI; FIB-4; Hepatit C; Direkt etkili antiviral

Geliş Tarihi/Received: 16/08/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 13/06/2023

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.12.2023

ABSTRACT

Evaluation of Direct-Acting Antiviral Therapy Efficacy and Post-Treatment Fibrosis with Noninvasive Markers in Patients with Chronic Hepatitis CFatma Seda KEÇELİ¹, Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU², Güliz EVİK³, Elif ŞAHİN HORASAN³, Ali KAYA³¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tarsus State Hospital, Mersin, Türkiye² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Manisa City Hospital, Manisa, Türkiye³ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Mersin University Faculty of Medicine Hospital, Mersin, Türkiye

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is an important cause of chronic liver disease. Monitoring liver fibrosis status plays a crucial role in the surveillance and management of patients undergoing treatment with Direct-acting antiviral agents (DAAs). Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) index are non-invasive methods that can be used in the evaluation of liver fibrosis. In this study, it was aimed to evaluate the efficacy of the treatment and side effects of new DAAs and to compare APRI and FIB-4 scores before and after treatment.

Materials and Methods: One hundred thirteen patients were included in the study. The selection of the treatment regimen was based on factors including the virus genotype and patient-related considerations, such as the presence of cirrhosis and prior treatment history. HCV-RNA, hemogram, ALT, and AST values were documented at the 1st and 3rd months during the treatment course (for those with a six-month treatment duration, measurements were also taken at the end of the 6th month). Additionally, assessments were conducted at the 3rd, 6th, and 12th months post-treatment to evaluate treatment response. APRI and FIB-4 scores were recorded before and after treatment.

Results: The mean age of the patients was 52 years with 51.3% (58) being female and 48.7% (55) male. Among the patients, 53.1% (60) were treatment naïve. The most common genotype was genotype 1b, found in 47.8% (54) of the patients. 21.2% (24) of the patients had comorbidities. The most common comorbidity was hypertension (n= 14). The sustained virological response rate after DAA treatment was found to be 100%. At the end of the treatment, the mean ALT and AST values, as well as the mean APRI and FIB-4 scores, were significantly lower than their baseline levels.

Conclusion: DAAs can be safely used thanks to their high efficacy and minimal side-effect profile. Additionally, noninvasive methods like APRI and FIB-4 can be valuable in assessing liver fibrosis.

Key Words: APRI; FIB-4; Hepatitis C; Direct-acting antiviral

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Dünyada yaklaşık 58 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir^[1]. Ülkemizdeki hepatit C prevalansının %0.5-1 arasında olduğu tahmin edilmektedir^[2]. Tüm dünyadakine benzer şekilde ülkemizde de genotip 1 en sık görülen genotiptir. Ülkemizdeki hakim subtip ise genotip 1b'dir^[3]. Tedavi öncesi yüksek olan HCV-RNA'nın tedaviden sonraki 24 haftada negatif saptanması kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak tanımlanmaktadır^[4]. 2011 yılında ilk doğrudan etkili antiviral (DEA) tedaviler, telaprevir ve boseprevirin onaylanması ve pegile interferon (Peg-IFN) ve ribavirin (RBV) ile kullanılmaya başlanmasıyla KVY oranlarında artış görülmüştür^[5]. Asıl değişim ise tüm genotiplerde üstün etkinliğe ve daha az yan etkiye sahip olan yeni DEA'ların

kullanılmaya başlanmasıyla olmuştur^[6,7]. Mevcut DEA'ların kullanılmasıyla birlikte kronik HCV enfeksiyonu olan çeşitli hasta gruplarında %90'ın üzerinde KVY oranlarına ulaşılmıştır^[8]. KVY sağlanmış hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) insidansı azalmaktadır ancak ilerlemiş karaciğer fibrozisi olan hastalarda siroz ve HCC tamamen önlenememektedir^[9,10].

Karaciğer fibrozisi; hastalık progresyonunu öngörmenin yanında antiviral tedavi rejiminin ve süresinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir^[11,12]. Karaciğer fibrozisini ölçmenin altın standardı karaciğer biyopsisidir ancak bu testin invaziv olması, patolojik değerlendirmede gözlemler arası değişiklik gösterebilmesi, yetersiz örnekleme boyutu ve örnekleme varyasyonları gibi çeşitli dezavantajları olabilmektedir^[13,14]. Ek olarak, karaciğer fibrozisinin dinamik sürecini biyopsi ile değerlendirilmek

pek mümkün değildir^[15]. Bu nedenle, karaciğer fibrozisini değerlendirmek için çeşitli non-invaziv yöntemler kullanılmıştır. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) ve fibrozis-4 (FIB-4) skoru gibi laboratuvar kan testlerine dayalı non-invaziv skorlama sistemleri, klinik pratikte kullanımları kolay, düşük maliyetli, hesaplaması basit ve kolayca tekrarlanabilir olmasıyla ön plana çıkmıştır^[16]. APRI; (AST/AST normalin üst sınırı)/Plateletx100 ile FIB-4 ise (YaşxAST)/Plateletx(ALT)1/2 formülüyle hesaplanmaktadır^[16].

Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonunda kullanılan yeni DEA'ların tedavi etkinliklerinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemde APRI ve FIB-4 skorlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesi

Retrospektif yapılan bu çalışmaya Mersin üniversite hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde 01.01.2016 ve 15.12.2017 tarihleri arasında kronik HCV enfeksiyonu tanısıyla takip edilen ve DEA tedavisi başlanılan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

Tanımlar

Hızlı virolojik yanıt (HVY): Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

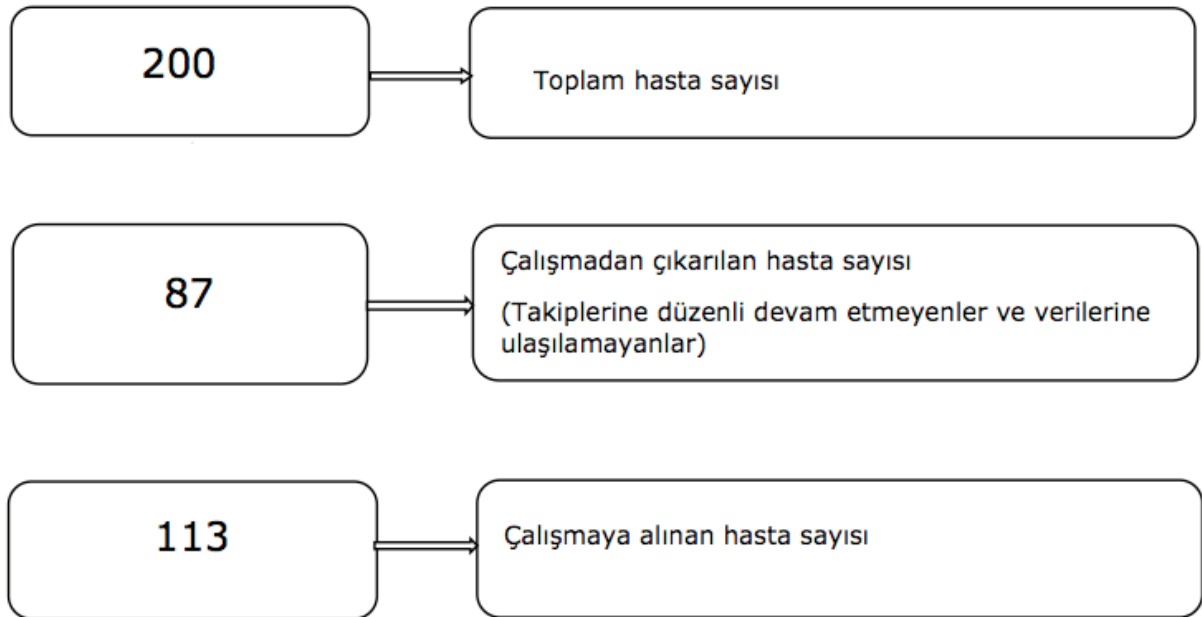
Tedavi sonu yanıt (TSY): Tedavi sonunda HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

Kalıcı virolojik yanıt 12 (KVY12): Tedavinin tamamlanmasından sonraki 12. haftada PCR ile HCV-RNA'nın saptanamaması.

Kalıcı virolojik yanıt 24 (KVY24): Tedavinin tamamlanmasından sonraki 24. haftada PCR ile HCV-RNA'nın saptanamamasıdır.

Metodoloji

Kronik HCV enfeksiyonu tanısı klinik, serolojik veya histopatolojik olarak koyuldu. HCV RNA'nın saptanması ve ölçümü için Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) teknolojisini kullanan COBAS TaqMan HCV Test v2.0 HCV-RNA test kiti kullanıldı. Altı aydan daha uzun süre HCV-RNA pozitif saptanan hastalar kronik HCV enfeksiyonu tanısıyla kayıt altına alındı. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kapsamındaki hastaların kronik HCV enfeksiyonu tedavisine dair geri ödeme işlemlerinde Sağlık Uygulama Tebliđi (SUT) esas alınmaktadır.



Ülkemizde yeni geliştirilen DEA'lar ilk olarak 18.06.2016 tarihindeki SUT'ta yer aldı. Tedavi rejimi seçimi; virüs genotipine ve hasta faktörlerine (siroz varlığı, daha önceki tedavi öyküsü gibi) göre SUT kurallarına göre belirlendi. O dönemdeki güncel SUT önerileri de göz önüne alınarak, daha önceden tedavi almamış hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak, F3 ve üzeri fibrozisi saptanan hastalara tedavi başlandı. 25.03.2017 tarihli SUT ile F1 ve üzeri fibrozisi olanlarda DEA tedavileri başlandı.

Tedavi öncesi HCV-RNA, hemogram, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alfa-fetoprotein (AFP), international normalized ratio (INR), albümin, kreatinin, total bilirubin, HCV genotip tayini sonuçları ve karaciğer biyopsisi yapılmış ise patoloji raporlarındaki İshak skoruna göre hesaplanmış olan derece (grade) ve evre (stage) skorları elde edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, platelet, ortalama trombosit hacmi [mean platelet volume (MPV)] testleri, APRI ve FIB-4 skorları değerlendirildi.

Hızlı virolojik yanıt ve TSY'yi değerlendirmek amacıyla, tedavinin birinci ve üçüncü aylarında (tedavisi altı ay olan hastalarda altıncı ayda), KVV12 ve KVV24'ü değerlendirmek içinse tedavi sonrası üçüncü ve altıncı aylarda HCV-RNA, hemogram, ALT ve AST değerleri kaydedildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın yürütülebilmesi için Mersin Üniversitesi etik kurulundan 21.12.2017 tarihli ve 2017/364 sayılı etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel yöntemler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences), SPSS for Windows, Version 17.0" istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri ile hesaplandı. Kategorik değişkenler için de frekans (%) olarak verildi. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 113 hastanın 58 (%51.3)'i kadın, 55 (%48.7)'i erkekti. Hastaların yaşları

18-85 arasında olup, ortalama yaş 52 idi. Çalışmaya alınan hastaların 60 (%53.1)'i tedavi deneyimsiz, 49 (%43)'ü daha önceden ikili tedavi deneyimi olan (Peg-IFN + RBV) en az 12 hafta süre ile kullanmış hastalardı. Dört hastanın ise üçlü tedavi (telepraviir/bosepraviir-Peg-IFN-RBV) deneyimi mevcuttu. Hastaların 54 (%47.8)'ünde genotip 1b saptandı. Bir hastanın karaciğer nakil hikayesi mevcuttu; bir tanesi ise hemodiyaliz hastasıydı. Ko-infeksiyonu olan hasta yoktu. Hastaların 24 (%21.2)'ünde komorbidite vardı. En sık görülen komorbidite hipertansiyondu (n=14). Bu hastaların 14 tanesi ek ilaç kullanıyordu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Tedavi alan hastaların 70 (%61.9)'ünde tanı anında HCV-RNA düzeyi 600.000 IU/mL'nin altında iken 43 (%38.1)'ünün HCV-RNA'sı 600.000 IU/mL'nin üzerindeydi. Hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerleri Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Temel özellikler	% (n)
Cinsiyet	
Kadın	51.3 (58)
Erkek	48.7 (55)
Yaş (ortalama) (min-maks)	51.9 (18-85)
Genotip	
1a	34.5 (39)
1b	47.8 (54)
2	7.1 (8)
3	6.2 (7)
4	4.4 (5)
Siroz durumu	
Non-sirotik	92.9 (105)
Kompanse sirotik Child Pugh A	7.1 (8)
Tedavi deneyimi	
Tedavi deneyimli-Nüks	39.8 (45)
Tedavi deneyimli-Yanıtız	7.1 (8)
Naif	53.1 (60)
Ribavirin kullanımı	37.2 (42)
Tedavi süresi	
12 hafta	58.4 (66)
24 hafta	41.6 (47)
Komorbidite	21.4 (25)
Ek ilaç kullanımı	12.4 (14)

Tablo 2. Tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Temel Özellikler	% (n)	Ort (min-maks)
HCV-RNA		1661716 (605-29360000)
<600000 IU/mL	61.9 (70)	
>600000 IU/mL	38.1 (43)	
APRI *		0.8 (0.05-9.5)
<0.5 IU/mL	54 (61)	
>0.5 IU/mL	46 (52)	
Platelet (x10³/μL)		222 (14-626)
<100000 IU/mL	6.9 (6)	
>100000 IU/mL	93.1 (107)	
MPV**		10.5 (7.9-13.3)
AST (U/L)		57 (10-605)
ALT (U/L)		65 (11-508)
AFP (IU/mL)		4.5 (0.7-76)
Total bilirubin (mg/dL)		0.6 (0.2-2.2)
INR		1.0 (0.8-4.2)
Hemoglobin (g/dL)		13.4 (8.2-18.3)
Albümin (g/dL)		4.1 (2.7-6.0)

*: Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.

** : Ortalama trombosit hacmi.

Hastaların 39 (%34.5)'una paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (ProD) ± RBV 12 hafta süreyle verildi. Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LED) ± RBV hastaların 54 (%47.7)'üne başlandı. Yedi (%6.2) hasta SOF, iki (%1.8) hasta ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/r) + RBV tedavisi aldı. Kullanılan tedavi rejimleri Tablo 3'te özetlendi.

Hastaların üçü tedavisini tamamlayamadı. İki hastanın tedavilerini düzensiz kullanmasından dolayı ilaç rapor süreleri tedavinin dördüncü ve beşinci aylarında dolmuştu, HCV-RNA negatifliği de olan bu hastalarda tedaviye devam edilemedi. Diğer hastada ise RBV'ye bağlı yan etkilerden dolayı tedavinin onuncu haftasında sadece RBV kesildi. Geri kalan 110 hasta tedavilerini tamamladı. Toplam dört hastada yan etki saptandı. SOF/LED + RBV kullanan iki hastada anemi (hemoglobinin kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde 13 g/dL altında olması), SOF/LED kullanan bir hastada aşırı halsizlik ve SOF kullanan bir hastada kaşıntı saptandı.

Hastalar tedavi rejimlerine göre gruplandırıldı; TSY, KVV12, KVV24 başarı oranları tüm

gruplarda %100 bulundu ve hiçbir tedavi grubunda relaps görülmedi. SOF/LED ± RBV tedavisi başlanan 57 hastadan üçü tedaviyi tamamlayamadı. SOF/LED ± RBV tedavisini tamamlayabilen 54 hastanın HVY başarı oranı per protokol (PP) analizine göre %78 (42/54), tedavi amaçlı analiz intention-to-treat (ITT) analizine göre ise %74 (42/57) bulundu. Diğer tedavi rejimlerini alan hasta gruplarında tedavi başlanan tüm hastalar tedaviyi tamamladı. ProD ± RBV rejiminin HVY başarı oranı ise PP ve ITT analizlerine göre %82 (32/39) olarak saptandı. Tedavi başarı oranı, SOF ± RBV kolunda %80 (12/15) ve OBV/PTV/r + RBV tedavi kolunda ise iki hastadan birinde şeklinde saptandı.

Hızlı virolojik yanıtın genotiple, hastanın sirotik olup olmamasıyla, tedavi rejimiyle, tedavi süresiyle, RBV kullanımıyla ilişkisi saptanmadı. Erkek cinsiyet ve hastanın tedavi naif olmasıyla istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p< 0.05) (Tablo 4). Tedavi sonu ALT, AST ortalama değerleri tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı derecede düşük bulundu. Platelet değerlerindeki yükseliş ise istatistiksel anlamlı bulunmadı. APRI ve FIB-4

Tablo 3. Hastaların tedavi özellikleri

	% (n)
Tedavi deneyimi	
Peg-IFN * + RBV ^Y	43.4 (49)
Peg-IFN + RBV + BOC/TVR ^Ş	3.5 (4)
Ribavirin kullanımı	37.2 (42)
Tedavi rejimi	
Genotip 1a	
SOF/LED ^Ş ± RBV	21.2 (24)
ProD ± RBV	13.3 (15)
Genotip 2	
SOF [¶] + RBV	7.1 (8)
Genotip 3	
SOF	6.2 (7)
Genotip 4	
OBV/PTV/r ^{**} + RBV	1.8 (2)
SOF/LED ± RBV	2.7 (3)
Tedavi süresi	
12 hafta	58.4 (66)
24 hafta	41.6 (47)

*Peg-IFN: Pegile interferon, RBV^Y: Ribavirin, BOC/TVR^Ş: Boceprevir/Telaprevir
 SOF/Led^Ş: Sofosbuvir/Ledipasvir, ProD^{||}: Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir
 SOF[¶]: Sofosbuvir, OBV/PTV/r^{**}: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

skor ortalamaları tedavi sonunda tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 5) (sırasıyla Şekil 1 ve Şekil 2).

TARTIŞMA

Önceki dönemlerde kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan Peg-IFN ve RBV etkinliği düşük ve yüksek yan etkileri olan tedavi rejimleri^[17]. Özellikle yeni DEA'ların kullanıma başlanmasıyla daha yüksek etkinlik ve daha az yan etki bildirilmiş ve KVV oranlarının %90'ın üzerine çıktığı rapor edilmiştir^[4,8]. Bizim çalışmamızda tedavi alan hastaların %100'ünde KVV mevcuttu.

Türkiye'de yapılan çalışmalar genotip subtip 1b'nin baskın genotip olduğunu göstermiştir^[3]. Çalışmamızda da Türkiye'deki daha önceki çalışmalara benzer şekilde genotip 1b %47.8 (54) baskın genotipti. Diğer genotipler incelendiğinde; genotip 1a'ya sahip hasta yüzdesi %34.5 (39), genotip 2 %7.1 (8), genotip 3 %6.2 (7) ve genotip 4 %4.4'ti (5). Genotip 5 ve 6 olan hasta ise saptanmadı.

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalar genel olarak ileri yaş grubunda yer almaktadır ve komorbiditeler ve buna bağlı olarak ek ilaç kullanımları sık görülmektedir. Lazo ve arkadaşları^[18] yaptıkları çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerin %17.9'unda obezite, %20.9'unda diyabet ve %69.6'sında en az bir majör kardiyometabolik komorbidite olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada %39.4 ile hipertansiyon ve %24.2 ile diyabet en çok görülen komorbiditeler olarak saptanmıştır^[19]. Çalışmamızda hasta grubunun ortalama yaşı 52 idi ve %22'sinde komorbidite vardı. En sık komorbidite, hastaların %12.4'ünde görülen hipertansiyondu, ikinci sıklıkta diyabet ve kronik böbrek hastalığı (%3.5) yer almaktaydı. Hastaların %12.4'ü ek ilaç kullanıyordu. Çalışmamızda komorbidite varlığı literatüre kıyasla daha düşük orandaydı. Bu durum; takipli olan hastalarımızın büyük çoğunluğunun non-sirotik olması ve diğer çalışmalara göre hasta yaş ortalamasının daha genç olması ile açıklanabilir.

Hastalarımızda KVV12, KVV24 ve TSY %100 olarak bulundu. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar bu konuda yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermekteydi^[6,7,20-26]. SOF ile tedavi edilen 200 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %99'unda TSY ve %88.5'inde KVV elde edilmiş ve çalışma sonunda, tedavi edilen tüm genotiplerde yüksek virolojik yanıt başarısı ile SOF'un çok etkili olduğu bildirilmiştir^[20]. Çok merkezli kompense sirotik hastalarla yapılan bir çalışmada genotip 1b ile infekte hastalarda DEA tedavisiyle KVV12 %99.1 bulunmuş ve genotip 1 hastalarında OBV/PTV/r ile tedavide KVV oranı %97.6 olarak bildirilmiştir^[21]. Aygen ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada ProD ± RBV rejiminin KVV oranı %99.1 (791/798) olarak bulunmuştur^[7]. Genotip 1 hastaların dahil edildiği ülkemizdeki başka bir çalışmada ise ProD ± RBV ve LED/SOF ± RBV tedavi rejimlerinin genel olarak etkinliği %96.4 olarak tespit edilmiştir^[22]. Yakın zamanlı, ülkemizde heterojen hasta grubuyla yapılmış 72 hastanın olduğu bir çalışmada da KVV12 %97.2 bulunmuştur^[23]. Yüksek hasta sayısının olduğu başka bir çalışmada ise olguların 732 (%19) genotip 1a, 2619'u (%69) genotip 1b ve 457'si (%12) genotip 4 ile infekte olarak saptanmıştır. Bu hastaların tedavileri incelendiğinde, DEA teda-

Tablo 4. Hızlı virolojik yanıtla ilişkisi araştırılan faktörler

	HVY sağlanan % (n)	HVY sağlanmayan % (n)	p
Cinsiyet			
Kadın	46 (40)	69.2 (18)	0.037
Erkek	54 (47)	30.8 (8)	
Genotip			
1a	35.6 (31)	30.8 (8)	0.893
1b	44 (40)	53.8 (14)	
2	8 (7)	3.8 (1)	
3	5.7 (5)	7.7 (2)	
4	4.6 (4)	3.8 (1)	
HCV-RNA			
600000>	66.7 (58)	46.2 (12)	0.059
600000<	33.3 (29)	53.8 (14)	
Tedavi deneyimi			
Naif	58.6 (51)	34.6 (9)	0.031
Deneyimli	41.4 (36)	65.4 (17)	
Tedavi deneyimli/nüks	80.6 (29)	94.1 (16)	0.167
Tedavi deneyimli/yanıtsız	19.4 (7)	5.9 (1)	
Siroz varlığı			
Non-sirotik	93.1 (81)	92.3 (24)	0.891
Kompanse sirotik child pugh A	6.9 (6)	7.7 (2)	
Tedavi rejimi			
SOF/ledipasvir ± RBV	48.3 (42)	57.7 (15)	0.636
OBV/PTV/r/DSV ± RBV	36.8 (32)	26.9 (7)	
OBV/PTV/r + RBV	1.1 (1)	3.8 (1)	
SOF ± RBV	13.8 (12)	11.5 (3)	
Tedavi süresi			
12 hafta	60.9 (53)	50 (13)	0.322
24 hafta	39.1 (34)	50 (13)	
Ribavirin kullanımı			
Kullanan	40.2 (35)	26.9 (7)	0.218
Kullanmayan	59.8 (52)	73.1 (19)	

vilerinde KVV12 oranları sırasıyla %93, %97 ve %94 olarak tespit edilmiştir^[24]. Almanya'da 6606 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada; KVV12 %92 olarak bulunmuştur. Ayrıca KVV12, antiviral rejim seçimi, karaciğer sirozu olmaması ve kadın cinsiyet ile ilişkili saptanmıştır^[25]. Ramos ve arkadaşları tarafından 462 hastayla yapılan çalışmada hastaların %94.6'sında KVV elde edilmiş ve KVV ile ilişkili faktörler, düşük karaciğer sertliği, siroz olmaması, yüksek platelet ve albümin seviyeleri ile HVY alınması olarak bildirilmiştir^[26]. Çalışmamızda tedavi rejimleri veya genotipler ile KVV arasında anlamlı bir fark bulunmadı ve hastaların tamamında KVV sağlandı.

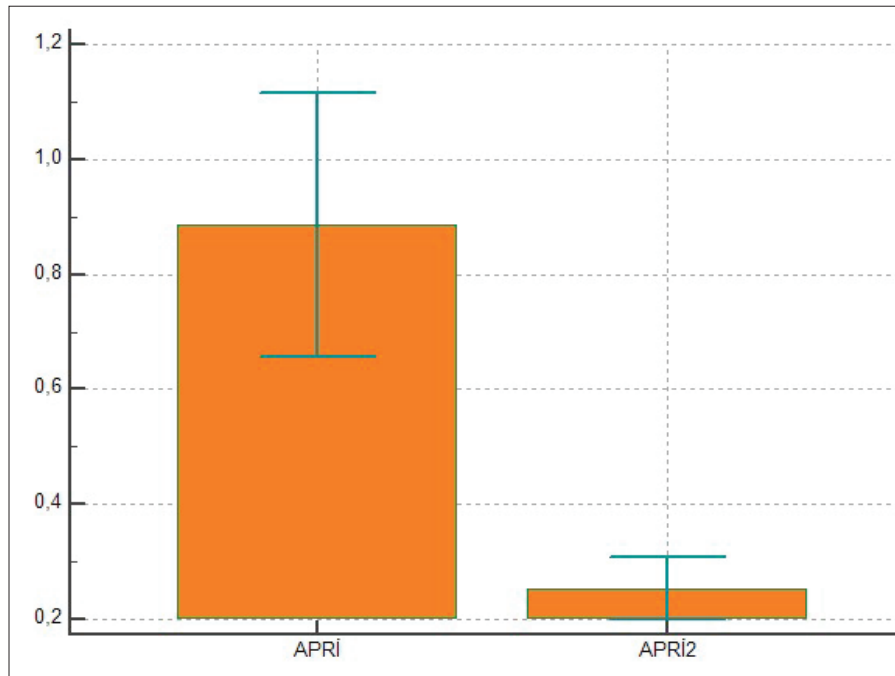
Hastalarımızın %77'sinde HVY gelişti. Yapılan çeşitli çalışmalarda da DEA'lar ile yüksek HVY oranları bildirilmiştir^[20,26,27]. Çalışmamızda, erkek cinsiyet ve tedavi naif olmak yüksek HVY oranları ile pozitif ilişkili olarak saptandı. HVY'nin genotiple, hastanın sirotik olup olmamasıyla, tedavi rejimiyle, tedavi süresiyle, RBV kullanımıyla anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Bu konuda yayımlanmış sistematik bir derlemede RBV'nin genotip 1a veya 3'te, siroz olanlarda veya daha öncesinde tedavi deneyimi olan hasta grubu gibi çeşitli hasta gruplarında KVV oranlarını maksimize etmede rol oynadığı bildirilmiştir^[28]. Çalışmamızda ise RBV kullanan ve kullanmayan

Tablo 5. Başlangıç ve tedavi sonu laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

	Başlangıç (ort)	Tedavi sonu (ort)	p değeri
AST(U/L)	57	19	0.000
ALT(U/L)	65	15	0.000
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	222	234	0.064
Hemoglobin (g/dL)	13.4	13.1	0.012
MPV	10.5	10.5	0.813
APRI* (medyan)	0.8	0.2	0.000
FIB-4 \checkmark (medyan)	1.5	1.0	0.000

*: Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, \checkmark : Fibrozis-4.
MPV: Mean platelet volume.



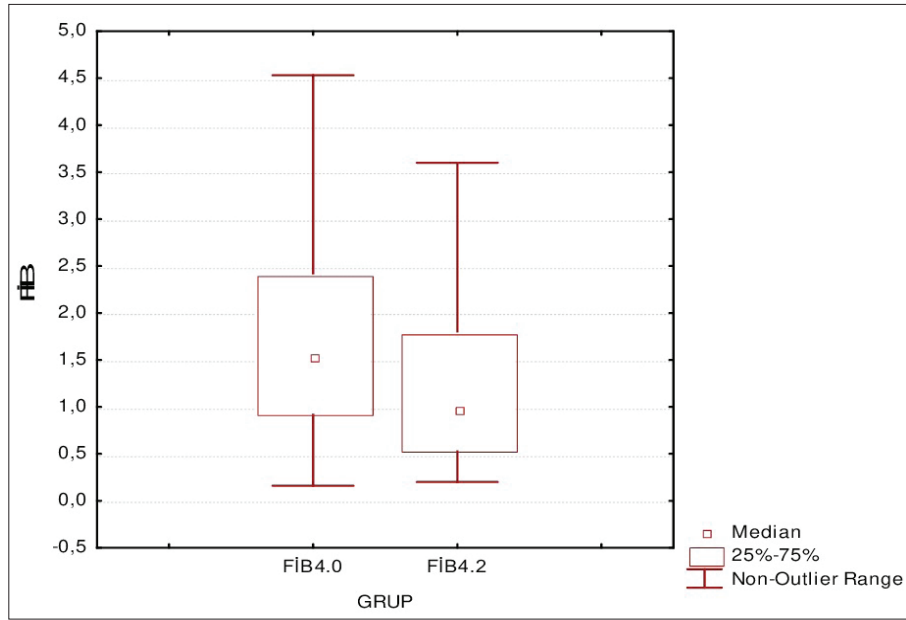
Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonu APRI* skor ortalamalarının değişimi.

*: Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.

hastalar arasında HVY'ye ulaşma açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0.218$) ve her iki grupta da %100 oranında TSY, KVV12 ve KVV24 gelişti. Çalışmamızda takip süresince hiçbir hastada relaps veya nüks saptanmadı.

Çalışmamızda tedavi başlangıcında ve sonunda karşılaştırılan biyokimyasal parametrelerden AST ve ALT değerlerinde anlamlı derecede gerileme saptandı. Beklenildiği üzere çeşitli çalışmalarda da DEA sonrası karaciğer enzimlerinde belirgin azalma görülmüştür^[19,29,30]. Sayyar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tedavi sonrası

platelet sayısında belirgin artış saptanmıştır^[31]. Başka çalışmalarda ise DEA tedavisi sonrası platelet sayısında artış anlamlı bulunmamıştır^[29,30]. Çalışmamızda tedavi sonunda platelet sayısında anlamlı artış saptanmadı. Çalışmamıza alınan hastaların %93'ü non-sirotik, %8'i kompanse sirotikti. Çalışmamızdaki hasta grubunda sirotik hasta sayısı düşüktü ve tedavi başlangıcında platelet sayıları yüksekti. Platelet sayısında belirgin artış olmamasının en büyük sebebinin başlangıç platelet değerlerinin normal aralık içinde ($222 \times 10^3/\mu\text{L}$) yer alması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda,



Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonu FIB-4* skorlarının değışimi.

*: Fibrozis-4.

tedavi başlangıcında ve sonunda karşılaştırılan hemoglobin seviyesindeki azalma anlamlı bulundu ($p= 0.012$). Bulgularımıza benzer şekilde, tedavi sonunda anlamlı hemoglobin düşüşü bildiren çalışmalar mevcuttur^[32,33]. Bununla birlikte hemoglobinin seviyesinde anlamlı değışiklik olmadığı da bildirilmiştir^[34]. Aneminin başta RBV olmak üzere tedavi rejimleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi fayda sağlayabilecektir. Marciano ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RBV kullanan hastalardaki anemi, RBV içermeyen rejime göre daha yüksek (sırasıyla %26'ya karşı %8) saptanmış ve bu durum hastaların %5'inde ilaç kesilmesine yol açmıştır^[35]. Başka bir çalışmadaysa hastaların %11.3'ünde anemi tespit edilmiş; RBV alan hastaların %23.7'sinde (47/198), almayanların %1.9'unda (5/264) anemi saptanmıştır ($p= 0.000$)^[26].

Yapılan bir çalışmada DEA'larla ilgili en sık bildirilen yan etki; hastaların %22.5'inde yorgunluk olarak bildirilmiş olup bunu %11.7 ile baş ağrısı ve %11.3 ile anemi takip etmiş ve hastaların %2.4'ünde ciddi yan etki geliştiği rapor edilmiştir^[26]. Tozun ve arkadaşları tarafından RBV alan hasta grubunda anemi, kollarda uyuşma, baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir^[2]. Ülkemizden başka bir çalışmada da hastalarda en sık görülen yan etkiler; %22.2 kaşıntı, %21 yorgunluk ve %19.8 baş ağrısı ola-

rak tespit edilmiştir^[22]. Çalışmamızda dört hastada ciddi yan etki saptandı. RBV'li ilaç kombinasyonu kullanan iki hastamızda yan etki olarak anemi, yorgunluk saptandı ve bu hastalardan birisinin RBV tedavisini yan etkiler nedeniyle habersiz olarak bıraktığı saptandı. Diğer yan etki halsizlik ve kaşıntıydı, orta düzeyde olan bu yan etkiler nedeni tedaviyi bırakan hasta olmadı.

APRI ve FIB-4 skorları kronik HCV infeksiyonunda karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılabilir ve özellikle ileri fibrozis ve sirozda kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllük göstermektedir^[36,37]. Yapılan bir meta-analizde kronik HCV infeksiyonunda karaciğer fibrozisi değerlendirmesinde APRI'nin siroz (F4) tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %84 ve %82 bulunmuştur. Aynı çalışmada tedavi naif kronik HCV infeksiyonunda APRI; karaciğer sirozu tanısında %93.8 duyarlılık ve %72.4 özgüllük gösterirken, karaciğer fibrozis tanısında %70.1 duyarlılık ve %77.8 özgüllük göstermiştir ve karaciğer siroz tanısında daha yüksek tanılal performansına sahip bulunmuştur. Buna bağlı olarak da APRI'nin, hepatik siroz (F4) için belirgin fibrozisten (F2-F3) daha yüksek prediktif güce sahip olduğu bildirilmiştir^[38]. Başka bir çalışmada DEA tedavisi sonrası hem FIB-4 hem APRI skorlarında belirgin düşme saptanmıştır^[39]. Ülkemizde DEA kullanan kronik HCV

infeksiyonu olan 42 hastayla yapılan çalışmada; KVY sonrasında APRI skorunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca mevcut çalışmada her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FIB-4 skorunda da azalma saptandığı belirtilmiştir^[29]. Doğrudan etkili antiviral ile tedavi edilen 50 hastanın alındığı ülkemizden başka bir çalışmada KVY %100 olarak bulunmuş ve tedavi başlangıcına göre APRI ve FIB-4 değerleri anlamlı düşük bulunmuştur^[2]. Yapılmış bir çalışmada DEA tedavisi gören tüm hastaların APRI ve FIB-4 fibrozis skorları düşüş göstermesine rağmen mevcut düşüşler sadece KVY'ye ulaşan hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır^[40]. Çalışmamızda APRI ve FIB-4 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş mevcuttu. Tedavi başlangıcında ve sonunda bakılan APRI skoru 0.8'den 0.2'ye ve FIB-4 skoru ise 1.5'ten 1.0'a gerilemişti. Literatürle uyumlu olan APRI ve FIB-4 skorlarındaki bu düşüşlerin karaciğer fibrozisinde gerilemeye mi yoksa sadece kronik karaciğer inflamasyonunun rezolüsyonuna mı bağlı olduğu bilinmemektedir ve ileri araştırmalar gerektirdiği düşünülmektedir^[40].

Retrospektif planlanması, hastaların takip süresinin çok uzun olmaması ve görece az sayıda hasta içermesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmuştur.

Sonuç olarak DEA tedaviler yan etki açısından güvenli ilaçlar olup bu tedavilerle çok yüksek KVY oranlarına ulaşılmıştır. APRI ve FIB-4 skorları, karaciğer fibrozisinde kullanılabilecek non-invaziv ve ulaşılması kolay skorlama sistemleridir. Ancak özellikle fibrozis olmayan ya da erken evre fibrozis olan hastalarda dikkat edilmelidir. Ayrıca mevcut skorlardaki değişiklik çok kısa zaman diliminde olduğundan gerçek fibrozisteki bir azalma ile açıklanamaz. Bu yüzden invaziv olmayan fibrozis değerlendirme yöntemleri hakkında daha fazla çalışmaya ve yapılan çalışmaların daha uzun süreli planlanmasına ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar no: 2017/364, Tarih: 21.12.2017).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FSK, EŞH, AK

Analiz/Yorum: FSK, GE, EŞH

Veri sağlama: FSK, GE, MSS

Yazım: MSS, FSK, GE

Gözden Geçirme ve Düzeltme: ESH, MSS, AK

Onaylama: ESH, AK

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/item/9789240027077>.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
3. Alagöz GK, Karataylı SC, Karataylı E, Çelik E, Keskin O, Dinç B, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: Performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:405-10. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.7083>
4. Gutierrez JA, Lawitz EJ, Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2015;22:861-70. <https://doi.org/10.1111/jvh.12422>
5. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC)-NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434-41. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.035>
6. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, Janczewska E, Berak H, Tomaszewicz K, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir / sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017;62:387-92. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.04.004>
7. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, Çelen MK, Çelik İ, Barut Ş, et al. Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: The Turkey experience experience. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:305-17. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19197>
8. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: Optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016;36:47-57. <https://doi.org/10.1111/liv.13027>

9. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. Sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>
10. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>
11. Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015;63:1015-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.003>
12. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-54. <https://doi.org/10.1002/hep.27950>
13. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>
14. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>
15. Knop V, Hofmann WP, Buggisch P, Klinker H, Mauss S, Günther R, et al. German Hepatitis C-Registry. Estimation of liver fibrosis by noncommercial serum markers in comparison with transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral treatment. *J Viral Hepat* 2019;26:224-30. <https://doi.org/10.1111/jvh.13021>
16. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>
17. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8)
18. Lazo M, Nwankwo C, Daya NR, Thomas DL, Mehta SH, Juraschek S, et al. Confluence of epidemics of hepatitis C, diabetes, obesity, and chronic kidney disease in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1957-64.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.046>
19. Öztürk-Çerik H, Esen Ş, Altıntaş-Öner B, Çelik M, Özdemir T, Tanyel E. Evaluation of the effectiveness of direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C. *Klimik Derg* 2020;33:297-306. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.60>
20. Siddique MS, Shoaib S, Saad A, Iqbal HJ, Durrani N. Rapid virological&End treatment response of patients treated with sofosbuvir in chronic hepatitis C. *Pak J Med Sci* 2017;33:813-7. <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12785>
21. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, et al. Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study. *Hepatol Res* 2019;49:125-35. <https://doi.org/10.1111/hepr.13256>
22. Cakmak E. The real-world efficacy and safety of direct-acting oral antiviral treatment in chronic Hepatitis C Genotype 1 patients in Turkey. *Cumhuriyet Med J* 2018;40:56-64. <https://doi.org/10.7197/223.vi.376221>
23. Akar M, Solakođlu T. Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group. *Akademik Gastroenteroloji Derg* 2020;19:123-8. <https://doi.org/10.17941/agd.843318>
24. Pessoa MG, Ramalho-Madruga JV, Alves K, Nunes EP, Cheinquer H, Brandao-Mello CE, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir±ribavirin for HCV in brazilian adults with advanced fibrosis. *Ann Hepatol* 2018;17:959-68. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7196>
25. Höner Zu Siederdisen C, Buggisch P, Böker K, Schott E, Klinker H, Pathil A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: Effectiveness and safety of antiviral treatment in a real-world setting. *United European Gastroenterol J* 2018;6:213-24. <https://doi.org/10.1177/2050640617716607>
26. Ramos H, Linares P, Badia E, Martín I, Gómez J, Almohalla C, et al. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real-world setting. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:137-46. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i2.137>
27. Azam Z, Shoaib M, Javed M, Sarwarm MA, Shaikh H, Khokhar N. Initial results of efficacy and safety of Sofosbuvir among Pakistani population: A real life trial-Hepatitis Eradication Accuracy Trial of Sofosbuvir (HEATS). *Pak J Med Sci* 2017;33:48-52. <https://doi.org/10.12669/pjms.331.12352>
28. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C Virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-48. <https://doi.org/10.7326/M16-2575>
29. Hamidi AA, Kuru C. Kronik hepatit C olgularında doğrudan etkili antiviral tedavi öncesi ve sonrası non-invaziv skorların değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2020;34:86-90.
30. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1982-8. <https://doi.org/10.1111/jgh.13788>

31. Sayyar M, Saidi M, Zapatka S, Deng Y, Ciarleglio M, Garcia-Tsao G. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:2061-5. <https://doi.org/10.1111/liv.14203>
32. El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan J Med* 2018;13:1435124. <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1435124>
33. Shousha HI, Abdelaziz RA, Azab SM, Khairy M, Afifi SA, Mehrez MI, et al. Effect of treatment with direct acting antivirals on body mass index and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2018;90:1099-105. <https://doi.org/10.1002/jmv.25062>
34. Menesy A, Ehab A, Abbas N. Impact of direct-acting antiviral agents treatment on body mass index and lipid profile in egyptian chronic hepatitis C patients. *MJVH* 2021;5:21-6. <https://doi.org/10.21608/mjvh.2021.158275>
35. Marciano S, Haddad L, Reggiardo MV, Peralta M, Vistarini C, Marino M, et al. Effectiveness and safety of original and generic sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: A real world study. *J Med Virol* 2018;90:951-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.25033>
36. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
37. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2013;159:372. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00021>
38. El Serafy MA, Kassem AM, Omar H, Mahfouz MS, El Said El Raziky M. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2017;18:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2017.05.005>
39. Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, Arias A, Royuela A, Requena S, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS* 2018;32:2347-52. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001966>
40. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017;37:369-76. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Fatma Seda KEÇELİ

Tarsus Devlet Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Mersin-Türkiye

E-posta: sedayurtsever@hotmail.com